

DIE ISOLIERTE GASTROINTESTINALE PERFUSION AM SCHWEIN –

MAKRO- UND MIKROMORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER PERFUNDIERTEN ORGANE

RUTH WISSLER

*Diss
München
1905*

Aus dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. J. von Sandersleben
Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und
Pathologischen Anatomie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

DIE ISOLIERTE GASTROINTESTINALE PERFUSION
AM SCHWEIN -

MAKRO- UND MIKROMORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER PERFUNDIERTEN ORGANE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ruth Wissler
aus
München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen

Tag der Promotion: 26. Juli 1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
SCHRIFTTUM	6
I. Überblick über einige Therapie- möglichkeiten bei kolorektalen Karzinomen	6
II. Therapiemöglichkeiten bei malignen Neoplasien	9
II.I. SYSTEMISCHE THERAPIEN	9
II.I.1. Antineoplastische Chemotherapie	9
II.I.2. Hyperthermie	10
II.I.2.1. Erste Versuche zur Hyperthermie	10
II.I.2.2. Ganzkörperhyperthermie und Krebs- Mehrschritt-Therapie	10
II.I.2.3. Ganzkörperhyperthermie und Chemo- therapie	11
II.I.2.4. Experimentelle Ganzkörperhyper- thermie und Chemotherapie am Kaninchen mit VX2-Karzinom	12
II.I.3. Immunologische Aspekte in der Krebstherapie	14
II.II. LOKALE BZW. REGIONALE THERAPIEN	16
II.II.1. Prinzipien der Krebschirurgie	16
II.II.2. Grundlagen der Strahlentherapie	17
II.II.3. Regionale Perfusionsverfahren	18
II.II.3.1. Die isolierte Extremitätenper- fusion	18
II.II.3.2. Die Chemotherapie von Extremitä- tensarkomen mittels regionaler Perfusion	19

	Seite
II.II.4. Regionale Maßnahmen zur Behandlung kolorektaler Tumoren und ihrer Metastasen	21
II.II.4.1. Die chemotherapeutische Leberinfusion	21
II.II.4.1.1. Zytotoxische Infusion bei kolorektalen Lebermetastasen	21
II.II.4.1.2. Intermittierende Occlusion und chemotherapeutische Infusion	22
II.II.4.1.3. Chemotherapie von Lebermetastasen mittels vollständig implantierbarer Infusionspumpe	23
II.II.4.2. Thermochemotherapie bei Lebermetastasen	24
II.II.5. Die isolierte regionale Leberperfusion	25
II.II.5.1. Experimentelle Leberperfusion	25
II.II.5.2. Experimentelle hypertherme Leberperfusion	25
II.II.5.3. Die klinische Anwendung der Leberperfusion	26
II.II.6. Die gastrointestinale Perfusion	27
III. Die Chemotherapie von Neoplasmen	28
III.I. Chemotherapeutika	29
III.I.1. Alkylierende Substanzen	29
III.I.2. Antibiotika	29
III.I.3. Mitosegifte	30
III.I.4. Hormone	30
III.I.5. Antimetaboliten	31
III.I.5.1. Folsäure-Analoga	31
III.I.5.2. Purin-Analoga	31
III.I.5.3. Pyrimidin-Analoga (5-FU und FUDR)	32
III.I.5.3.1. Wirkungsmechanismen	32
III.I.5.3.2. Die Gewebeaffinität von 5-FU und FUDR	36
III.I.5.3.3. Klinische Erfahrungen mit 5-FU und FUDR	36

	Seite
IV.	Untersuchungsparameter 39
IV.I.	Prognostische Faktoren 39
IV.II.	Verlaufskontrolle des Therapie- erfolges 40
IV.III.	Verlaufskontrolle durch histo- logische Untersuchungen 41
IV.III.1.	Morphologische Untersuchungen an Schweinelebern nach extrakorporaler Perfusion 41
IV.III.2.	Histologische Untersuchungen nach hyperthermer Perfusion der Leber 42
IV.III.3.	Histologische Untersuchungen nach isolierter Leberperfusion mit Hepa- tektomie 43
IV.IV.	Untersuchungsparameter: Histologie 43
IV.IV.1.	Erneuerung, Ersatz, Regeneration von Magen- und Darmgewebe 44
IV.IV.2.	Erneuerung, Ersatz, Regeneration der Leber 44
E I G E N E	U N T E R S U C H U N G E N 46
I.	Zielsetzung 46
II.	Material und Methodik 46
II.1.	Tiere 46
II.2.	Präoperative Versorgung 46
II.3.	Anästhesie 47
II.3.1.	Einleitungsanästhesie 47
II.3.2.	Langzeitanästhesie 47
II.4.	Versuchsaufbau 48
II.4.1.	Schematischer Überblick 48
II.4.2.	Operatives Vorgehen 49
II.4.3.	Perfusionstechnik 50
II.5.	Versuchsablauf 51
II.6.	Postoperative Versorgung 53
III.	Makro- und mikromorphologische Untersuchungen 55
III.1.	Makromorphologie 55
III.2.	Mikromorphologie 55
III.2.1.	Gewebeproben 55
III.2.2.	Histologische Technik 56

Seite

IV.	Ergebnisse	57
IV.1.	Anzahl und Überlebensquote der Versuchstiere	57
IV.2.	Sektionsbefunde	59
IV.2.1.	Gruppe I: Perfusion ohne FUDR- Applikation	59
IV.2.2.	Gruppe II: Perfusion mit 30mg FUDR	65
IV.3.	Histopathologische Befunde	70
IV.3.1.	Gruppe I: Perfusion ohne FUDR- Applikation	71
IV.3.2.	Gruppe II: Perfusion mit 30mg FUDR	83
IV.4.	Tabellarischer Überblick über die makro- und mikromorphologischen Ergebnisse	101
DISKUSSION		115
ZUSAMMENFASSUNG		124
SUMMARY		126
LITERATURVERZEICHNIS		128
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS		144
LEBENS LAUF		145

EINLEITUNG

In der BRD stehen die Tumorerkrankungen neben den Herz-Kreislaufleiden an der Spitze der Todesursachen. Unter den Krebs-Erkrankungen hat die Häufigkeit der kolorektalen Neoplasmen in den letzten 30 Jahren stark zugenommen. Bei den Männern stieg der Anteil von 14,2% auf 23,1% und bei den Frauen von 10,1% auf 18,1% der Neoplasmen (89).

Die Gründe hierfür liegen in der Tumorlokalisation, der daraus für den Patienten schwer beurteilbaren Symptomatik und dem häufig späten Zeitpunkt der einwandfreien Diagnosestellung durch den Arzt. Auch die große Anzahl Variabler, wie Tumormalignität und -wachstumsdynamik, Tumorzellhomo- bzw. -heterogenität, Tumorsensitivität gegenüber Behandlungsansätzen und nicht zuletzt die jeweilige immunbiologische Situation des Patienten müssen berücksichtigt werden. Die bisherigen Heilungsversuche durch Maßnahmen der Chirurgie, Radiologie, Chemo-, Thermo- und Immuntherapie führen nur zu mäßigem und selten anhaltendem Erfolg (106).

Die oben genannten Behandlungsprinzipien erweisen sich einzeln angewendet bei fortgeschrittenen, metastasierenden kolorektalen Karzinomen als zu uneffektiv oder toxisch für das gesunde Gewebe.

Um eine Chemotherapie kolorektaler Karzinome hochdosiert und wenig systemisch schädigend einsetzen zu können, wurde die Idee einer isolierten, gastrointestinalen Zytostatikaperfusion im Experiment untersucht. Ziel dieser Arbeit sollte es sein, in einem Großprojekt zur gastrointestinalen Perfusion am Schweinemodell die pathologisch anatomischen und histologischen Auswirkungen einer Perfusion mit und ohne Chemotherapeutikum zu beschreiben.

SCHRIFTTUM

In den letzten 3 Jahrzehnten haben sich die Ergebnisse der ausschließlich chirurgischen Behandlung operabler Kolon- und Rektumkarzinome nicht verändert und sind vor allem bei Karzinomen der Stadienukes B₁ undukes C sehr unbefriedigend (150). Daher sind Versuche einer Verbesserung dieser schlechten Resultate durch die Einführung anderer Therapieformen in den kurativen Behandlungsplan gerechtfertigt. Behandlungserfolge sind abhängig von der frühestmöglichen Diagnosestellung und damit von der zu diesem Zeitpunkt realisierbaren Radikalität der Tumoresektion. Die Einsatzmöglichkeit der Bestrahlung und der systemischen Chemotherapie ist vor allem durch die Nebenwirkungen, wie Gewebeschädigung und Knochenmarkssuppression limitiert. Eine weitere Beschränkung besteht in der Effektivität der gewählten Chemotherapeutika bzw. der spezifischen Tumoraffinität der Zytostatika. Als Maßstab des Behandlungserfolges dienen die verlängerte Überlebensrate, das beschwerdefreie Intervall, die Tumorreduktion und -regression und die Verbesserung der Lebensqualität gegenüber rein chirurgisch versorgten Patienten.

I. Überblick über einige Therapiemöglichkeiten

bei kolorektalen Karzinomen

Brunner (29) faßte die aktuellen Therapieresultate verschiedener Therapiemodalitäten bei operablen kolorektalen Karzinomen zusammen.

Zum Operationszeitpunkt muß bereits mit einer wesentlich höheren Anzahl okkulter Mikrometastasen neben den sichtbaren Metastasen gerechnet werden. Die Mikrometastasierung benötigt ca. 3-8 Jahre Wachstums- und Streuungszeitraum, bis sie zu einer generalisierten Metastasierung führt. Die Überlebensrate von Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen beträgt bei unbehandelten Patienten 6-8 Monate und differiert somit unwesentlich von der Überlebensquote der Patienten, deren Primärtumor inoperabel war (144). Mit den heute üblichen diagnostischen Methoden werden die meisten Lebermetastasen in bereits therapieungünstigen Stadien erfasst. Rund die Hälfte aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen stirbt nach anscheinend radikaler Operation innerhalb von 5 Jahren an einem Rezidiv des Tumoreleidens. Nach Stearns (150) werden die kolorektalen Tumoren

in unterschiedlich weit fortgeschrittene Stadien der Erkrankung (Stadien Dukes A - C) eingeteilt. Dabei ergibt sich bei den fortgeschritteneren Stadien (Dukes C) eine deutliche Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensquoten (Dukes A: 80-90% gegenüber Dukes C: 15-30%) (49,89,109). Diese Unterschiede sind jedoch weniger auf die chirurgischen Techniken, als vielmehr auf die unterschiedliche Exaktheit der Stadienerfassung während der Resektion zurückzuführen (150).

An adjuvanten prä- und postoperativen Therapien stehen bei kolorektalen Tumoren grundsätzlich die in der folgenden Tabelle aufgeführten Maßnahmen zur Verfügung:

Therapeutische Maßnahmen	Mögliche Indikation
1. Strahlentherapie	
-präoperativ	Rektum
-postoperativ	Rektum
-nachfolgende Chemotherapie	Rektum
2. Adjuvante Chemotherapie	Kolon und Rektum
3. Chemo-Immuntherapie	Kolon und Rektum
4. Regionale adjuvante Therapien	
-intraluminal Chemotherapie	Kolon
-zytostatische Leberperfusion	Kolon und Rektum
-prophylakt. Leberbestrahlung	Kolon, Rektum ?

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß Rektumkarzinome ein anderes Rezidivmuster aufweisen als Kolonkarzinome (160). Nach Gunderson und Sosin (73) fand sich in fast der Hälfte aller Fälle der Rektumkarzinome ein rein lokales oder regionales Rezidiv ohne Fernmetastasen, bei 42% waren sowohl loko-regionale als auch Fernmetastasen nachweisbar, nur in 8% lagen alleinige Fernmetastasen vor. Dagegen traten bei 30% der Kolonkarzinome Lokalrezidive auf, in bis zu 60% kam es zur Lebermetastasierung.

Eine lokale Zusatztherapie in Form der Strahlentherapie scheint daher in erster Linie bei Rektumkarzinomen, eine systemische Chemotherapie oder gegen Lebermetastasen gerichtete adjuvante Chemotherapie dagegen bei Kolonkarzinomen sinnvoll.

Die adjuvante Strahlentherapie wird beim Rektumkarzinom entweder als präoperative Bestrahlung bei noch unbekannter Tumorstreuung, oder als Nachbehandlung der Radikal-

operation durchgeführt. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile.

Der Nachteil der Vorbestrahlung besteht in der Veränderung der Ausgangsstadien, die nachträglich nicht mehr sicher erfaßt werden können. Verschiedene Autoren weisen auf die signifikant günstigeren Ergebnisse für die vorbestrahlten Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen bei den 5-Jahres-Überlebensraten (40,8% gegenüber 28,4%) hin (128,135,149).

Bei Nachbestrahlung kommen vor allem Wundheilungsstörungen und Darmkomplikationen aufgrund operativ bedingter narbiger Fixation des Darmes vor. Bei 37% der Patienten, die eine Nachbestrahlung nach abdomino-perinealer Radikaloperation erhielten, trat ein Rezidiv auf, in der unbestrahlten Kontrollgruppe betrug die Rezidivhäufigkeit 52% (128).

Die palliative Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen ist beschränkt. Eine statistisch signifikant lebensverlängernde Wirkung kann der systemischen Chemotherapie dieser Tumoren nicht zugeschrieben werden (73).

Über die adjuvante Immuntherapie bei kolorektalen Karzinomen, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie, liegen bis heute keine schlüssigen Ergebnisse vor. Marhgit et al (108) berichteten zwar bei Patienten, die entweder mit BCG (Bacillus Calmette-Guerrin), oder BCG + oralem 5-FU behandelt wurden, über eine Verlängerung der rezidivfreien und der gesamten Überlebenszeit. Dabei war BCG für sich gleich gut wie BCG + 5-FU, der Vergleich beruhte allerdings auf einer historischen Kontrolle und ist somit nicht schlüssig.

O'Connell et al (116) untersuchten die Wirksamkeit, Toxizität und immunologischen Effekte von BCG an Patienten mit Metastasen. Bei keinem der Patienten zeigte sich eine Tumorentwort, außerdem wurden keine Unterschiede der Überlebensraten von unbehandelten und BCG-behandelten Patienten festgestellt. Die Toxizität kam als geringfügige Veränderung der Leberfunktionswerte zum Ausdruck, Stimmulierungen des Immunsystems konnten nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer Versuch der Chemotherapie metastasierender kolorektaler Karzinome ist die regionale, intraarterielle und inraportale Leberperfusion. (Siehe Punkt II.4.1.ff.)

II. Therapiemöglichkeiten bei malignen Neoplasien

II. I. SYSTEMISCHE THERAPIEN

II. I. 1. Antineoplastische Chemotherapie

Grage et al (68) faßten in einer großangelegten randomisierten Studie die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Anwendung von 5-FU zur Untersuchung der adjuvanten Monotherapie bei kolorektalen Karzinomen zusammen. Ihr Bericht schließt weiterhin mehrere Untersuchungen vorangegangener Jahre (4,29,50,72,83,104) ein und umfaßt Patienten, die entweder kurativ oder palliativ reseziert und anschließend mit 5-FU therapiert wurden. Die Patienten wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : Kurative Resektion
(schlechte Prognose; Dukes B oder C)

Gruppe II: Palliative Resektion
(schlechte Prognose; Primärtumor reseziert, aber noch histologisch nachweisbare Residualtumoren)

In der Gruppe I wurde ein Teil der Patienten ausschließlich operativ behandelt, ein Teil erhielt zusätzlich eine Chemotherapie mit 5-FU, und zwar 30 Tage nach Tumorsektion über ein Jahr lang.

Bei der Gruppe II sollte gezeigt werden, ob eine Verabreichung von 5-FU das Tumorstadium verzögert und die Überlebensquote verbessert. Diese erhielt ebenfalls 30 Tage p.o. eine Chemotherapie mit 5-FU, die solange aufrecht erhalten wurde, bis ein deutlicher Stillstand des Tumorstadiums erkennbar wurde.

In der Gruppe I lebten 58% der Patienten, die mit 5-FU behandelt wurden, im Nachkontrollzeitraum von 2-70 Monaten tumorfrei, bei 12% trat innerhalb dieses Zeitraums erneutes Tumorstadium auf und 30% starben.

Zwischen der o.g. Kontroll- und Chemotherapiegruppe gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, lediglich Patienten mit kolorektalen Karzinomen des Stadiums Dukes C hatten ein signifikant längeres tumorfreies Intervall, wenn sie mit 5-FU behandelt wurden.

Bei der Gruppe II ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebensraten zwischen Kontroll- und Chemotherapiegruppe (83% gegenüber 74%).

II.I.2. Hyperthermie

II.I.2.1. Erste Versuche zur Hyperthermie

Seit Beginn dieses Jahrhunderts wurde durch mehrere klinische Experimente der destruktive Effekt von Hitze auf menschliche Tumorzellen in vivo und in vitro, ebenso wie die relativ große Widerstandsfähigkeit normalen Gewebes gegenüber Hitze, dokumentiert. Es wurden verschiedene Hyperthermieversuche unternommen wie lokale Erhitzung durch Umschläge (67,124), Heißwasserbäder (66,156), Kurz- (90,119) und Mikrowellenbestrahlung (133,148), Ultraschall (146), heißes Wachs (80), Heißluftkammern (166) und die regionale hypertherme Perfusion (151). Cavaliere et al (37) führten Experimente über die selektive Hitzeempfindlichkeit von Krebszellen durch. Sie wiesen anhand der hyperthermen Perfusion (38°C - 42°C) bei Ratten mit transplantablen Novikoff-Hepatomen, bei Mäusen mit transplantablen Ehrlich-Peritonealsarkomen und bei Patienten mit Extremitätensarkomen die selektive Hitzeempfindlichkeit von Tumorzellen nach. Über dieses Phänomen existieren zahlreiche weitere Arbeiten (21,30, 43,47,74,164,165).

II.I.2.2. Ganzkörperhyperthermie und

Krebs-Mehrschritt-Therapie

v. Ardenne (11) beschäftigte sich seit 1964 intensiv mit der Entwicklung einer "Krebs-Mehrschritt-Therapie" (KMT). Er untersuchte dabei unterschiedliche Methoden und versuchte auch immunologische Aspekte zu berücksichtigen.

Er kam zu folgenden Hauptgesichtspunkten seines KMT-Konzeptes(5):

1. Die selektive Übersäuerung der Krebsgewebe.
2. Die gleichzeitige Erzeugung einer hyperthermen Temperatur von ca. 42°C in den Tumorgeweben.
3. Die günstige Beeinflussung des Therapiegeschehens durch O_2 -Mehrschritt-Maßnahmen (6,10).

Nach Meinung mehrerer Autoren ist die Thermosensibilität von Krebszellen nur unwesentlich größer als die normalen

Gewebes(5,37,47), daher besitzt die alleinige Anwendung von Hypertermie nur geringe therapeutische Selektivität. Die Grundidee war deshalb die Stimulation der Glykolyse in Krebszellen, um durch spezifische Übersäuerung des Gewebes eine manipulierte, selektive Hemmung der Mikrozirkulation in diesem zu erreichen (12). Durch 3-5fache Erhöhung des Blutglukosespiegels für einige Stunden sank der pH-Wert des Tumorgewebes auf 6,0, der pH-Wert der venösen Tumorkapillaren auf 6,7 ab (7,9).

v. Ardenne stellte fest, daß Hyperthermie und Übersäuerung des Tumorgewebes auf die Hemmung der Mikrozirkulation synergistisch wirken (5). Dies wurde auch von Overgaard (120) bestätigt.

Die pH-gesteuerte Strukturumwandlung der Biomembranen wirkt sich auf die Mikrozirkulation des Gewebes im Sinne einer irreversiblen Hämostase im Krebsgewebe aus. Dies kann zu einem völligen Verschuß der Tumorkapillaren führen, wodurch eine Hypoxie des Tumorgewebes erreicht und somit die Hitzeempfindlichkeit der Tumorzelle deutlich gesteigert wird. Außerdem bedeutet dies eine selektive Isolation der Tumorgewebe vom Körperkreislauf mit der Folge, daß toxische Stoffwechselprodukte nicht in den Kreislauf gelangen können und die Gefahren posttherapeutischer Blutungen im Tumorherd herabgesetzt sind (12). Um diese Erkenntnisse für eine klinische Anwendung nutzen zu können, entwickelten v. Ardenne et al die Methode einer zweistufigen, fraktionierten Rasterhyperthermie nach dem Selektothermieverfahren. Nach diesem Prinzip wird die Ganzkörperhyperthermie von $40,5^{\circ}\text{C}$ (1. Stufe) durch eine für den krebserkrankten Körperabschnitt lokale Hyperthermie ($1,5-2^{\circ}\text{C}$ Temperaturerhöhung) ergänzt(8).

II.1.2.3. Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie

Herman et al (82) führten Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie an Patienten mit therapieresistenten Tumoren und disseminierten Metastasen durch. Sie basierten ihren Therapiemodus auf Berichten und Erfahrungen von Pettigrew et al (125), Larkin et al (103) und Bull et al (31). Sie erstellten ein Behandlungsschema, nach dem die Patienten bei 42°C , $42,2^{\circ}\text{C}$ und $42,4^{\circ}\text{C}$ Kerntemperatur für jeweils 2,5-3 Stunden, abhängig von der individuellen Toleranz, im Abstand von 7-10 Tagen behandelt wurden.

Die Hyperthermie wurde mittels zweier unterschiedlicher Verfahren erreicht. Eine Gruppe der Patienten wurde in 3mm starke, heizbare Polyäthylendecken eingehüllt und hiermit auf hypertherme Temperaturen gebracht. Der zweiten Gruppe wurde eine Woche vor der ersten Hyperthermiebehandlung eine Gefäßprothese als Anschlußsystem

zwischen Hyperthermieapparatur und Körperkreislauf in Form eines arteriovenösen Shunts zwischen A. und V. femoralis gelegt.

60% der Patienten zeigten eine partielle Tumorremissionszeit von durchschnittlich 9 (5-24) Wochen. Behandelt wurden Patienten mit Melanomen, Kolonkarzinomen, Sarkomen und Lymphosarkomen. Weder die Art des Hyperthermieverfahrens, noch die Medikamentenwahl brachten eindeutige Unterschiede. Bei 30% der Patienten konnte keine Tumorreaktion erreicht werden. Hauptprobleme waren Nebenwirkungen in Form von Hypotonie während und nach der Hyperthermie, die Steigerung der kapillären Durchlässigkeit, verbunden mit Lungenödem und disseminierter intravasaler Koagulopathie. 10% der Patienten starben infolge dieser Komplikationen.

Lange et al (102) konnten hingegen durch extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie mittels o.g. Anwendung einer Gefäßprothese als Anschlußsystem zur Hyperthermieapparatur Erfolge erzielen. Sie hielten jedoch ein Temperaturplateau von $41,8^{\circ}\text{C}$ Kerntemperatur für jeweils 6 Stunden aufrecht.

Um die Wirksamkeit dieses Verfahrens zu ermitteln zog man als objektive Parameter den sequentiellen Bildvergleich von Computertomogrammen der Leber (Patienten mit kolorektalen Karzinomen Stadium IV) und Thoraxaufnahmen heran. Klinisch-chemisch wurde der Verlauf von Tumormarkern (CEA und AFP) verfolgt. Nach 4 Behandlungssitzungen waren die gemessenen CEA-Konzentrationen auf etwa ein Viertel der individuellen Ausgangswerte abgefallen, Normwerte wurden nicht erreicht. Bei 80% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Stadium IV) kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung für durchschnittlich 10 Monate.

II.1.2.4. Experimentelle Ganzkörperhyperthermie und

Chemotherapie am Kaninchen mit VX2-Karzinom

Das Modell der Ganzkörperperfusion unter hyperthermen Bedingungen in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung unheilbarer Karzinome wurde bereits 1962 von Mori et al (110) an weißen Kaninchen realisiert. Den Versuchstieren war das transplantable VX2-Karzinom implantiert worden (147).

Zur Erwärmung und Oxygenierung des Blutes wurde ein extrakorporaler Kreislauf mit femoralem arteriovenösen Shunt benutzt. Mit diesem Modell untersuchte man die Wirksamkeit verschiedener Agentien, die dem Perfusat zugegeben wurden, wie alkylierende Substanzen (HN_2 ,

Cyclophosphamid), Antimetaboliten (Methotrexat, FUDR) und Antibiotika (Actinomycin D, Mitomycin C). Die Perfusionsdauer betrug eine Stunde.

Eine vollständige Beseitigung der Tumoren konnte nicht erzielt werden, da sich das gesunde Gewebe als limitierender Faktor für die Dosishöhe der eingesetzten Agentien erwies.

Hilling (85) hat die experimentellen Untersuchungen von Mori et al (110) in Bezug auf das Hyperthermieverfahren und im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung am Menschen (102) wieder aufgenommen.

Am Modell des auf Kaninchen transplantablen VX₂-Karzinoms sollte untersucht werden, ob durch eine extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie auch ohne Chemotherapie eine Tumorschädigung erzielt werden kann.

In der Versuchsgruppe (GI) brachte man die Kerntemperatur 42,5°C. Dieses Temperaturplateau wurde 180 Minuten lang konstant gehalten (gegenüber 40,0°C und 60 Minuten bei Mori et al (110)). In der Kontrollgruppe (GII) hielt man den extrakorporalen Kreislauf 300 Minuten unter normothermen Bedingungen aufrecht.

Mittels transvenöser Xeroarteriographie konnten bei Gruppe GI bereits 48 Stunden nach der Hyperthermie Gefäßabbrüche der Tumorkapillaren festgestellt werden, nach 5 Tagen eine fast vollständige Thrombosierung. Im Angioszintigramm fand sich ein Perfusionsausfall von 70-95%. Das gesunde Gewebe sowie die Gewebe der Gruppe GII zeigten keinerlei pathologische Veränderungen. Per Computertomogramm waren 48 Stunden nach der Hyperthermie bei der Gruppe GI ausgedehnte Tumornekrosen nachweisbar. Diese per CT beobachteten Nekrosen wurden durch die histologischen Untersuchungen bestätigt, es zeigte sich eine fast komplette Nekrose des Tumorgewebes bei völlig unverändertem umgebendem Normalgewebe. Bei den histologischen Untersuchungen der Gruppe GII konnten nur geringgradige zentrale Tumornekrosen gefunden werden. Bestätigt wurden diese Befunde durch Vital-Blaufärbung, ebenso wie durch Röntgenkontrastdarstellung mit Mikropaque R.

Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß durch Ganzkörperhyperthermie mittels extrakorporaler Zirkulation beim transplantablen VX₂-Experimentaltumor des Kaninchens ausgedehnte Tumornekrosen induziert werden, die die normalen Nekrosen bei unbehandelten Tumoren bei weitem übertreffen. In der Untersuchung von Mori et al (110) wurden offenbar zu geringe Temperaturen über eine zu kurze Zeitdauer angewendet.

II.I.3. Immunologische Aspekte in der Krebstherapie

Die Immunzytochemie: Tumormarker und

Monoklonale Antikörper

Ruddon (136) und Greaves et al (70) bewiesen, daß bestimmte Tumorzellen Oberflächenantigene aufweisen, die die Zellen des Gewebes, von denen die Tumoren ausgehen, ursprünglich nicht besitzen.

Eine Entwicklung spezieller Antikörper gegen diese Antigene könnte die Analyse ihrer Strukturen und ihres genetischen Ursprungs wesentlich erleichtern und außerdem zur Tumordiagnostik und eventuell zur Tumorbeseitigung dienen. In der Tumordiagnostik mittels Immunzytochemie steht die Tumorklassifikation mit sogenannten Tumormarkern im Mittelpunkt. Die maligne Transformation von Zellen führt zur Synthese und Sekretion von qualitativ oder quantitativ abnormen biochemischen Substanzen im tumortragenden Organismus (145).

Man unterscheidet heute biologische und morphologische Tumormarker:

1. Biologische Tumormarker im engeren Sinne sind Produkte der Krebszelle, die in das Blut oder die Gewebsflüssigkeit abgegeben und dort nachgewiesen werden können. Im Idealfall sollte ein biologischer Tumormarker so sensibel und für den einzelnen Krebsfall so spezifisch sein, daß eine Früherkennung der Erkrankung und die Überwachung des Patienten erfolgen kann. Die in Frage kommenden biochemischen Substanzen finden sich in geringer Konzentration auch unter physiologischen Bedingungen und bei nicht tumorösen Erkrankungen.

2. Morphologische Tumormarker im weiteren Sinne sind alle Substanzen, die mit zytochemischen Methoden nachgewiesen werden können. Hierzu zählen Tumor-assoziierte Antigene (z.B. die onkofetalen Antigene CEA und AFP), Zellrezeptoren, Blutgruppensubstanzen, Hormone, Enzyme, Virusantigene und die Komponenten des Zytoskelettes. Ein Teil dieser "Marker" sind keine "Tumor-Marker" sondern "Zellart- oder Gewebemarkers".

Durch den kombinierten Einsatz der verschiedenen Tumormarker in der Diagnostik ergeben sich neue Aspekte, nicht nur für die Klassifikation sondern auch für die Prognose und Therapie von Tumoren.

Einen weiteren Aspekt stellt der Einsatz von Monoklonalen Antikörpern gegen menschliche Tumor-assoziierte Antigene in der Krebsdiagnostik und eventuell auch der Therapie dar. Herlyn et al (81) gelang die Produktion von Antikörpern, die mit Zellen des menschlichen kolorektalen Karzinoms, aber nicht mit den normalen Zellen der Mucosa des Kolons oder anderen malignen Zellen reagierten. Diese Antikörper gingen mit Zellkulturen des kolorektalen Karzinoms und frisch vom Patienten isolierten Tumorzellen Verbindung ein. Sie reagierten dagegen nicht mit dem CEA, welches von diesen Zellen sezerniert wurde. Es konnte noch nicht bewiesen werden, ob diese Antikörper mit einem spezifischen Tumorantigen reagieren. Sie könnten sich aber für die Charakterisierung der kolorektalen Karzinome als nützlich erweisen und sich zur Immunzytodiagnostik für diese häufige Krebserkrankung eignen (93,94,105).

Potentielle Nutzungsmöglichkeit Monoklonaler Antikörper gegen Tumor-assoziierte Antigene:

1. Isolation von Tumor-assoziierten Antigenen durch Affinitätschromatographie.
2. Erkennung der Genlokalisierung in Bakterienkolonien oder Phagenplaques, die einen Klonvektor besitzen, der einen Teil des "Tumor-antigen"-Gens enthält.
3. Tumoridentifikation:
 - a) Diagnose
 - b) Metastasenerkennung
4. Spezifischer Transport von kovalent gebundenen zytotoxischen Agentien zur Tumorzelle.
5. Zytolyse von Tumorzellen.

II.II. LOKALE BZW. REGIONALE THERAPIEN

II.II.1. Prinzipien der Krebschirurgie

Während die Überlegungen zur Krebsentstehung und -ausbreitung zu dem Schluß führen, daß lokale Therapiemaßnahmen allein problematisch sind und von Anfang an die systemische Überschwemmung des Organismus mit Tumorzellen stärker berücksichtigt werden müßte, zeigt die klinische Erfahrung, daß Krebsgeschwülste durch lokale Entfernung geheilt werden können.

Die operative Elimination der Primärgeschwulst erfordert die angemessene Mitentfernung breiter Randzonen gesunden Gewebes. Radikaloperationen sind auch bei regionaler Metastasierung möglich, wenn das zugehörige Lymphabflußgebiet und die eventuell befallenen Lymphknoten möglichst 'en-bloc' mitextirpiert werden. Fernabsiedelungen sind dagegen chirurgisch nur noch vereinzelt heilbar, da in der Regel zu diesem Zeitpunkt bereits zahllose Metastasen die Radikalität derartiger Eingriffe einschränken.

In der Krebschirurgie unterscheidet man:

1. Radikaloperationen, deren Ziel der ersten Operationsphase die vollständige Enttarnung allen Geschwulstgewebes, ohne Rücksicht auf den entstehenden Defekt, in der Regel unter Mitnahme der zugehörigen regionalen Lymphknoten, ist. Der zurückbleibende Defekt wird in der zweiten, rekonstruktiven Phase durch plastische Eingriffe, Interposition anderer Gewebs- und Organteile, Alloplastiken oder eine mit dem Leben vereinbare Organ- und Gliedmaßenentfernung behandelt.

2. Eingeschränkt radikale Operationen mit möglichst organerhaltender Krebschirurgie unter Einschränkung der sonst üblichen Radikalitätsprinzipien. Dies erscheint aber erst dann gerechtfertigt, wenn die Pathophysiologie der lymphogenen Metastasierung bei erhaltenen Lymphbahnen oder Blockade der verschiedenen Lymphabflußwege für jede Tumorart und -lokalisation exakter bekannt sind. Solche Eingriffe sind bei strenger Selektion heute schon beim Carcinoma in situ der Mamma oder Frühkarzinomen des Rektums indiziert.

3. Erweiterte Radikaloperationen, unter operativer Mitenttarnung direkt infiltrierter Nachbarorgane oder Organteile. Die Operation bietet dabei durchaus noch die Chance einer Dauerheilung, so kann beispielsweise beim Magenkarzinom die Teilresektion von Leber, Pankreas oder Kolon eine Heilung bewirken.

Neben der Chance einer Dauerheilung durch eine Radikal-

operation kommt in der Krebschirurgie Palliativoperationen eine besondere Bedeutung zu. Die Indikation hierzu stellt sich einmal bei nicht mehr radikal operabler, lokaler Tumorsituation, zum anderen bei solchen Patienten, denen eine Radikaloperation wegen schwerwiegenden Begleiterscheinungen oder allgemeiner Körperschwäche nicht mehr zumutbar ist. Palliative Resektionen vermögen auch im Rahmen einer kombinierten Behandlung mit Strahlen- und/oder Chemotherapie sinnvoll zu sein. Die Reduktion der Tumorzellquantität verbessert deutlich die Wirksamkeit der adjuvanten Maßnahmen.

Die Resektion von Metastasen in inneren Organen, speziell Lunge und Leber, stellt eine seltene Indikation dar, die aber gelegentlich zu einem beachtlichen Erfolg führt. Hierbei sind die Ergebnisse um so besser, je länger das Intervall zwischen Erstoperation und Auftreten von Metastasen liegt (118).

II.II.2. Grundlagen der Strahlentherapie

Durch die Entwicklung einer exakten Dosimetrie ist die Strahlentherapie eine wirksame Hilfe bei der Behandlung maligner Tumore. Sie stellt aber ähnlich wie die Resektion nur eine lokale Maßnahme dar, d.h. im Falle einer Generalisierung des Tumorleidens sind nur palliative Möglichkeiten gegeben.

Die konventionelle Röntgenstrahlung ist heute weitgehend zugunsten ultraharten Strahlenarten, durch die Megavolttherapie ersetzt. Diese erlaubt unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes die Applikation hoher Strahlendosen mit entsprechender Tumorbeeinflussung. Einen wichtigen Faktor für den Erfolg einer Strahlentherapie stellt die Strahlensensibilität der verschiedenen Tumorarten dar (100).

Die Anwendungsformen der Strahlentherapie sind die präoperative und postoperative Bestrahlung, gelegentlich auch die alleinige Strahlentherapie mit oder ohne ergänzender Chemotherapie.

Eine präoperative Bestrahlung ist in der Regel der günstigste Anwendungsmodus ionisierender Strahlen, da hierbei nicht verändertes, voll durchblutetes Gewebe angegriffen wird. Sie findet heute Anwendung bei Tumoren des Rektums und des Ösophagus.

Eine postoperative Bestrahlung besitzt ihre Indikation für alle strahlensensiblen Tumoren, bei denen aufgrund ihres Stadiums oder ihrer Aggressivität nicht sicherzustellen ist, daß durch eine Resektion alle Tumorteile restlos entfernt werden konnten. Außerdem wird eine postoperative Strahlentherapie der regionalen Lymphabflußgebiete, z.B. bei Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-

bereich, der Brustdrüse, beim Seminom und anderen durchgeführt.

Die alleinige Strahlentherapie wird nur in Ausnahmefällen bei hoch strahlensensiblen Tumoren angewandt, z.B. beim Ewing-Sarkom in Verbindung mit Chemotherapie. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind Tumoren höheren Wachstumsstadiums, sowie Inoperabilität. Dies bedeutet jedoch nicht, daß bei jedem inoperablen Tumor in jedem Falle die Strahlentherapie indiziert ist.

In Anlehnung an das gynäkologische Afterloading-Bestrahlungsverfahren mit Ir-192 (132) und aufgrund von Berichten von Syed et al (159), wurde von Braun et al (25) eine Methode zur Afterloading-Bestrahlung der Prostata mit Ir-192 entwickelt. Dieses Verfahren wird auch zur Bestrahlung von Rektumkarzinomen eingesetzt und erreicht im Gegensatz zu anderen Bestrahlungsarten eine höhere Strahlendosis im Zielvolumen und ermöglicht eine exakte Bestrahlungsplanung sowie optimale Anpassung an das Organvolumen und eventuelle Infiltrationen. Diese Form der Strahlentherapie ist von operativen Eingriffen unabhängig, da sie nicht mit gleichzeitiger Lymphadenektomie durchgeführt werden muß.

II.II.3 Regionale Perfusionsverfahren

II.II.3.1 Die isolierte Extremitätenperfusion

Mit dem Prinzip der isolierten, regionalen Perfusion versucht man zytotoxisch wirkende Agentien (Chemotherapeutika, Hyperthermie) in möglichst hoher Dosierung direkt an das Tumorgewebe heranzubringen und deren Aktivität auf die erkrankten Gebiete zu beschränken. Burnett et al (34) suchten nach einer Standardmethode der isolierten regionalen Perfusion am Hundemodell, zur Darstellung hämodynamischer und metabolischer Charakteristika. Dazu wurden die Hintergliedmaßen von Hunden mit einem physiologischen arteriellen Flow von $5 \text{ cm}^3/\text{min/kg}$ Körpergewicht zwei Stunden lang perfundiert. Die Perfusion erfolgte unter leicht hyperthermen Bedingungen (39°C), hoher O_2 -Spannung (98% O_2) und einem Hct von 15-20%. Die Isolation der Gliedmaßen vom Körperkreislauf wurde mittels Tourniquet, der oberhalb des Perfusionsgebietes auf die A. und V. femoralis gesetzt wurde, erreicht. Es stellte sich heraus, daß bei der Extremitätenperfusion die pH-Korrektur des Perfusates von entscheidender Bedeutung für PO_2 , PCO_2 und Flußwiderstand war. Außerdem ergab sich das Problem der Dichtigkeit des

isolierten Kreislaufes während der Perfusion. Angeregt durch die Arbeiten von Klopp et al (96) und Creech et al (41,42) entwickelten Garas et al (63) eine Technik, um die Durchlässigkeit für zytotoxische Medikamente in den systemischen Kreislauf während der regionalen, isolierten Extremitätenperfusion zu vermindern. Dazu perfundierten sie die rechten Hintergliedmaßen von Hunden, wobei die Isolierung der Gliedmaßen in der einen Gruppe nach der Technik von Creech et al (41) durch Ligierung der Kollateralgefäße erfolgte. In der anderen Gruppe wurde die Isolierung nach der Methode von Ryan et al (138) mittels Tourniquet vorgenommen. Zur Messung der Durchlässigkeit der ligierten Gefäße gab man analog zu Garas et al (62) radioaktiv markiertes Serumalbumin in den isolierten Kreislauf. Es konnte festgestellt werden, daß bei Ligierung der Kollateralgefäße keine Durchlässigkeit bestand, während bei Tourniquet-Verwendung eine Durchlässigkeit des isolierten Kreislaufes von 36,5% auftrat.

II.II.3.2. Die Chemotherapie von Extremitätensarkomen

mittels isolierter regionaler Perfusion

Im Zeitraum zwischen 1957 bis 1975 behandelten Kremenz et al (99) insgesamt 144 Patienten mit Sarkomen an den Extremitäten mittels Chemotherapie durch regionale Perfusion, entweder ohne oder in Verbindung mit chirurgischer Exzision. Die Patienten wurden in 3 Therapiegruppen eingeteilt:

- Gruppe I : Chemotherapie mittels regionaler Perfusion, keine Tumoresektion.
- Gruppe II : Chemotherapie mittels regionaler Perfusion unmittelbar vor oder nach Tumorentfernung.
- Gruppe III: Chemotherapie mittels regionaler Perfusion, um Tumoren von einer inoperablen zu einer operablen Größe zu reduzieren.

In Gruppe I ergab sich eine Reaktionsquote von 80%, wobei jedoch nur bei 10% der Patienten eine komplette Tumorregression von mehr als 3 Monaten zu verzeichnen war. Fast alle Patienten gaben nach der Perfusion einen

deutlichen Rückgang der Symptomatik an.

Die Gruppe II beinhaltete Patienten, die sich im Stadium I und II der Erkrankung befanden. Im Nachkontrollzeitraum von 5 Jahren waren 66% der Stadium-I- und 59% der Stadium-II-Patienten krankheitsfrei.

In Gruppe II entsprachen 45% der Patienten dem Tumorreaktionsmuster der Gruppe I. Bei 45% trat nur eine geringgradige Tumorantwort auf, 10% zeigten keine Tumoreaktion.

Im Vergleich dazu konnte bei systemischer Anwendung von Chemotherapeutika nur eine Regressionsdauer von 1-12 Monaten nachgewiesen werden (97). Die Ergebnisse der regionalen Perfusion überzeugten mit einer Erfolgsrate von 80%.

Jonak und Beck (91) erzielten mit dem gleichen Therapieprinzip wie Kremenz et al (99) und Ryan et al (138), unter zusätzlich hyperthermen Perfusionsbedingungen (41°C) eine Dauererfolgsrate von 65%. Lediglich bei 15% der Patienten trat nach 6-30 Monaten ein Lokalrezidiv auf. Sowohl Kremenz et al (99) als auch Jonak und Beck (91) verwendeten zur Isolierung des regionalen Kreislaufes Tourniquets.

II.II.4 Regionale Maßnahmen zur Behandlung

Kolorektaler Tumoren und ihrer Metastasen

II.II.4.1. Die chemotherapeutische Leberinfusion

II.II.4.1.1. Zytotoxische Infusion bei kolorektalen

Lebermetastasen

Eine sehr umfangreiche Studie zur intraarteriellen Leberinfusion mit Chemotherapeutika befaßte sich mit Patienten, die resezierbare kolorektale Karzinome und Lebermetastasen aufwiesen (161). Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien in 3 Krankheitsgrade aufgeteilt.

1. Die Metastasengröße betrug < 20% des gesamten Lebergewebes.
2. Die Metastasen umfaßten einen Anteil von 20-70% des Lebergewebes.
3. Die Leber war zu mehr als 70% durch Tumorgewebe invadiert.

Die Primärtumore wurden nach Standard-OP-Technik entfernt und die Patienten erhielten eine der folgenden zusätzlichen Behandlungsmethoden:

Gruppe I : keine weitere Behandlung

Gruppe II : Ligierung und arterielle Zytostatika-infusion über die A. hepatica.

Gruppe III : wie Gruppe II, zusätzlich chemotherapeutische Infusion der obliterierten Umbilikalvene.

Gruppe IV : alleinige chemotherapeutische Infusion der Umbilikalvene.

Taylor (161) orientierte seine Operationstechnik an den Erfahrungen, die verschiedene Arbeitsgruppen mit der Ligierungs- und Infusientechnik gemacht hatten. Ein Katheter wurde in der A. hepatica befestigt, die Umbilikalvene aufgesucht und ein weiterer Katheter durch diese bis zur V. portae geschoben. Alle Patienten der Gruppen II, III und IV erhielten 1g/kg 5-FU pro Tag 10 Tage lang, bei Gruppe III wurde diese Dosis jeweils zur Hälfte über die A. hepatica und V. portae infundiert. Zur Therapiekontrolle erfolgten täglich Lebertunktionsprüfungen, Blutuntersuchung und Angiogramm. Der postoperative Überwachungszeitraum betrug 8-54 Wochen. Taylor kam zu dem Ergebnis, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsmodi auftraten. Er schlug die Ligation der A. hepatica ausschließlich zur palliativen Therapie beim Auftreten von Symptomen der Lebermetastasen vor und nicht in Kombination mit der chirurgischen Therapie kolorektaler Karzinome.

II.II.4.1.2. Intermittierende Occlusion und

chemotherapeutische Infusion

Das Verfahren der direkten Infusion von Chemotherapeutika in die A. hepatica hat sich bei Lebertumoren bewährt. Auf diesem Weg kann eine wesentlich höhere tolerable Dosierung, eine größere Tumorantwortrate und längere Überlebenszeit der Patienten erreicht werden als durch die systemische Zytostatikaapplikation (52). Breedis und Young (26) wiesen nach, daß Neoplasmen der Leber über die A. hepatica versorgt werden, während die intakten Leberareale zu 80% venöses Blut aus der V. portae erhalten. Die hämatogene Metastasierung erfolgt jedoch über die Portalvene. Diese Tatsache veranlasste El-Domeiri (53) zu der Überlegung, daß nach Dearterialisierung der Leber selektiv Nekrosen des Tumorgewebes auftreten würden. Da aber eine permanente Ligierung der A. hepatica auch zu massiven Destruktionen des gesunden Leberparenchyms führt, entwickelte El-Domeiri eine Technik, die eine intermittierende, aber vollständige Unterbrechung der A. hepatica und außerdem eine kontinuierliche Zytostatikainfusion ermöglicht analog zu Erfahrungen von Mori et al (111). Dieses Verfahren reduzierte das Risiko massiver Nekrosen im gesunden Lebergewebe und ermöglichte außerdem eine direkte Infusion der Tumorgebiete mit Zytostatika. Durch die Occlusion der A. hepatica erreichte man eine bessere

Angreifbarkeit der Tumorzellen für das Chemotherapeutikum, während das gesunde Lebergewebe, welches durch die V.portae eine weitere Blutversorgung besitzt, weitgehend geschont wurde.

II.II.4.1.3 Chemotherapie von Lebermetastasen mittels

vollständig implantierbarer Infusionspumpe

Balch et al (17) behandelten Patienten, die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome aufwiesen, mittels einer subkutan implantierbaren Infusionspumpe, die zur regionalen Chemotherapie in Form einer kontinuierlichen Infusion der A.hepatica entwickelt wurde. Bisher waren der Infusion der A.hepatica durch häufig auftretende Komplikationen, im Zusammenhang mit den nach aussen führenden Kathetern, Grenzen gesetzt. Vor allem traten intraabdominale Infektionen, Thrombosen der A.hepatica, schlechte Katheterdurchgängigkeit und -dislokation auf (35,38,115, 130).

Die meisten Komplikationen, die von den extrakorporal liegenden Kathetern und anderen Pumpensystemen ausgingen, konnten durch die implantierbare Infusaid-Pumpe (Fa. Infusaid-Corp., Norwood USA und Fa. Fresenius, Deutschland) beseitigt werden. Außerdem ergab sich der Vorteil, eine hohe Zytostatikakonzentration bei direkter Applikation in die Leber, und dadurch eine geringe systemische Toxizität, zu erreichen. Einzig verbleibende potentielle Nebenwirkung ist das Auftreten einer lokalen Toxizität, speziell der "chemischen" Hepatitis.

Balch et al beschränkten ihre Patientenauswahl auf Personen mit auf die Leber begrenzte Metastasen, diffuse Metastasierung in sonstige Regionen war kontraindiziert. Außerdem mußte gewährleistet sein, daß es sich um Tumoren handelte, die bei den verwendeten Chemotherapeutika nachweisbare Reaktionen zeigten.

Die Pumpe hat eine Füllungskapazität von 50ml und gibt das Medikament kontinuierlich in einer Menge von 2-3ml pro Tag ab. Sie besitzt außerdem einen Seitenzugang, durch welchen direkte Bolusinjektionen in den A.hepatica-Katheter oder ein Spülen des Katheters möglich sind.

Die Patienten der regionalen Therapiegruppe hatten bessere 1-Jahres-Überlebensraten als eine historische Kontrollgruppe (82% gegenüber 36%).

Ensminger et al (54,55) erzielten mit dem gleichen Applikationsmodus bei Patienten mit primären und metastasierten Lebertumoren vergleichbare Ergebnisse, ebenso berichteten Barone et al (20) von den gleichen Erfolgs-

raten. Während das Wachstum der Lebermetastasen bei den meisten Patienten unter Kontrolle gehalten werden konnte, traten als Haupttodesursache Tumorwachstumsprozesse außerhalb der Leber, speziell Lungen- und Knochenmetastasen auf. Im Gegensatz dazu starben die Patienten der Kontrollgruppe an den Lebermetastasen (160,169). Die Verlängerung der Überlebensraten mittels Pumpenchemotherapie gegenüber Kontrollgruppen beträgt derzeit zwischen 12 und 18 Monaten.

II.II.4.2. Thermochemotherapie bei Lebermetastasen

Eine Erweiterung der herkömmlichen Therapie von Lebermetastasen maligner Melanome ist die thermo-chemo-therapeutische Leberinfusion.

Da die Behandlungen durch intraarterielle Infusion von Imidazolcarboxamid (IA-DTIC) ermutigende Ergebnisse brachten (36,51), und sich die zusätzliche Anwendung eines Hyperthermieverfahrens als tumorizid (153,155) und synergistisch mit der Chemotherapie erwies (75,152,154), kombinierten Storm et al (156) diese Methoden der Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Lebermetastasierung.

Den Patienten wurden Katheter in die A. hepatica geschoben, sie erhielten über diese mindestens 2 monatliche Infusionen mit IA-DTIC unter hyperthermen Bedingungen (41-42°C). 30% der Patienten zeigten eine deutliche Tumorregression, 50% eine Stabilisierung des Tumorwachstums für einen Zeitraum von durchschnittlich 6,5 Monaten, und eine mittlere Überlebenszeit von 8,5 Monaten. Während der Behandlung berichteten 80% aller Patienten von einem deutlichen Rückgang der Symptomatik, 70% gingen wieder ihren gewohnten Tätigkeiten nach.

Die Knochenmarkssuppression erwies sich als minimal, toxische Nebenwirkungen aufgrund der Hyperthermie traten nicht auf. Ein rückblickender Vergleich von Patienten in ähnlichen Krankheitsstadien, die konventionell mit systemischer i.v.-Applikation behandelt worden waren, konnte für diese Gruppe keine Beeinflussung des Tumorwachstums verzeichnen. Bei Patienten, die mit systemischer IA-DTIC (i.v.) Applikation therapiert worden waren, konnte keine Tumorreaktion festgestellt werden.

II.II.5 Die isolierte regionale Leberperfusion

Als effektivste Therapie disseminierter Lebermetastasen kolorektaler Primärtumore galt bisher die intraarterielle Infusion von Chemotherapeutika. Es konnten jedoch nur Agentien eingesetzt werden, die einen genügend hohen "Gewebe-Uptake" gewährleisten, und trotz allem gewisse systemische Nebenwirkungen nicht vermieden werden. Dagegen besteht die Möglichkeit, durch einen völlig isolierten Perfusionskreislauf die tumoröse Leber mit extrem hohen Zytostatikakonzentrationen zu versorgen, während systemische Reaktionen aufgrund der vollständigen Isolation des perfundierten Gewebes vermieden werden.

II.II.5.1 Experimentelle Leberperfusion

Ryan et al (137) entwickelten analog zu vorausgegangenen Experimenten (113) eine Methode der isolierten Leberperfusion zur adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von Lebertumoren. Anhand der Perfusion von Rattenlebern in vivo mit sehr hohen Zytostatikakonzentrationen untersuchten sie die Auswirkungen auf Leberfunktion und -regeneration, in Zusammenhang mit partieller Hepatektomie(84).

Für die Perfusion erfolgte die Kanülierung der V. portae, die V.cava caudalis wurde vor den Vv. renales mit einer Klemme unterbrochen und anschließend proximal dieser Klemme kanüliert. Der Katheter sammelte das Blut aus den Vv. hepaticae. Die V.portae wurden proximal der Kanülierungsstelle abgeklemmt.

Das Lebergewebe wurde 3 Wochen nach der Perfusion histologisch untersucht. Die histologische Auswertung brachte keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne 5-FU-Applikation. Serumenzyme, Serumbilirubinspiegel, Leber- und Körpergewicht zeigten ebenfalls keine Differenzen. Lediglich AP, GOT und GPT waren entsprechend vorausgegangener Untersuchungen zur partiellen Hepatektomie erhöht (170).

II.II.5.2 Experimentelle hypertherme Leberperfusion

Hypertherme Bedingungen von 41°C - 43°C hatten sich für maligne Zellen in vitro als selektiv toxisch und synergistisch mit der Zytostatikawirkung erwiesen (65,122, 123). Auch in vivo konnte durch Hyperthermie alleine oder in Kombination mit hochdosierter regionaler Chemotherapie eine Regression großer Primärtumoren und ein

völliges Verschwinden disseminierter Metastasen erreicht werden (98,121,125,138). Konventionelle Therapiemethoden (103,129) brachten dagegen nur unzufriedenstellendes Ergebnisse.

Um eine eventuelle Hepatotoxizität der Hyperthermie genauer zu untersuchen, entwickelten Boddie et al (24) einen Perfusionskreislauf mit Pumpenoxygenator zur selektiven Erwärmung der Leber.

Der Perfusionskreislauf wurde durch Isolation der Lebergefäße mittels intracavalen Katheters, der gleichzeitig Portader- und venösen systemischen Blutfluß verband und für den venösen Rückfluß in den Oxygenator sorgte, errichtet. Die Lebertemperatur der Versuchstiere (Hunde) wurde mit Hilfe eines Wärmetauschers, der dem Kreislauf zwischengeschaltet war, für 10-30 Minuten auf 37°C, 41°C und 43°C gehalten.

Die Überlebensrate nahm mit steigender Perfusionsdauer und Erwärmungsgrad des Perfusates ab. Bei einer Perfusionstemperatur von 43°C und 30 Minuten Perfusionsdauer starben alle Tiere infolge intraoperativer Arrhythmien, trotz relativ normalen Blutdruckes, physiologischer systemischer Temperatur, physiologischer Blutgase und -elektrolyte. Erfolgte die Perfusion bei 41°C und für 30 Minuten, entwickelten 40% der Tiere einen postoperativen Symptomenkomplex mit progressiver Obtundation, Fieber, Oligurie und Hypotonie, welcher zum Tode führte. Die Untersuchungen der Blutparameter einiger Tiere deuteten auf Leberzellnekrosen, Leber- und Nierenversagen hin. Die Befunde der Leberbiopsien waren histologisch auffällig, es kam vor allem zur diffusen Vakuolopathie der Hepatozyten. Die später erfolgten Gewebeentnahmen der Überlebenden Hunde zeigten progressive, ballonierende Degeneration der Hepatozyten, bis zur völligen Zelllysis.

Boddie et al (24) kamen zu dem Ergebnis, daß diejenigen Temperaturen, die zur Thermotherapie von Leberkarzinomen geeignet wären, deutliche hepatotoxische Effekte haben, die sowohl mit der Temperaturhöhe als auch der Hyperthermiedauer korrelieren.

II.II.5.3 Die klinische Anwendung der Leberperfusion

Ausman und Aust (13,14) berichteten schon 1960 über ihre Erfahrungen mit der isolierten Leberperfusion im Tierversuch und bei Patienten, unter Verwendung von HN. Seither hatten sich nur wenige Studiengruppen mit dieser Therapiemöglichkeit auseinandergesetzt, und wurden bisher keine Modelle für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik entwickelt (58,95).

Aigner et al (1) perfundierten die tumorös besiedelte Leber über A.hepatica und V.portae. Nach eingehenden

tierexperimentellen Studien führten sie ihre Methode der isolierten Leberperfusion mit 5-FU an Patienten mit Lebermetastasen aus(2).

Bei der Second-look-Operation, 3 Monate nach der Perfusion, konnten sowohl makroskopisch als auch histologisch deutliche Tumorregressionen nachgewiesen werden. Computertomographisch ließen sich diese Regressionen als hypodense Zonen in den Metastasen darstellen. Die mittelfristige Nachkontrolle der Patienten ergab eine deutliche Verlängerung der Lebenserwartung nach isolierter Leberperfusion mit 5-FU in den klinischen Stadien III.

II.II.6 Die gastrointestinale Perfusion

Ryan et al (139) versuchten verschiedene Techniken zur isolierten, chemotherapeutischen Perfusion mittels extrakorporalen Kreislaufes im Tierexperiment (Hunde) zu entwickeln.

1. die isolierte Perfusion der Hintergliedmaßen,
2. die selektive Perfusion des isolierten Intestinums,
3. die isolierte Leberperfusion.

Für die Perfusion des Darmkonvolutes kanülierten sie die A.mesenterica cranialis 1-2 cm distal ihres Ursprunges aus der Aorta, aber noch proximal ihrer großen Abgangsgefäße. In die V.mesenterica cranialis wurde distal des Zuflusses der V.lienalis ein Katheter geschoben und die Kollateralgefäße des so isolierten Intestinums ligiert. Nach Fixation der Katheter wurden die isolierten Organe mit oxygeniertem Vollblut perfundiert. Um die völlige Isolation des extrakorporalen Kreislaufes zu überprüfen, injizierte man Evan's Blue in den arteriellen Zugang des Oxygenators. Sobald diese gesichert war, wurde HN₂ in verschiedener hoher Dosierung in den arteriellen Schenkel des Oxygenators gegeben. Nach Perfusionsende erfolgte die Dekanülierung mit anschließender Gefäßrekonstruktion. Im Tierversuch zeigte sich eine deutliche Dosisabhängigkeit der Überlebensraten.

Der Versuch einer isolierten Perfusion des Intestinums wurde bisher nur von Ryan et al (139) unternommen. Eine isolierte Perfusion des gesamten Gastrointestinaltraktes, inklusive Leber und Milz, untersuchte man erstmalig in der vorliegenden Arbeit.

III. Die Chemotherapie von Neoplasmen

Ausgangspunkt für die zytostatische Therapie ist die Vorstellung, daß Tumorzellen sich von normalen Zellen durch eine der Wachstumsregulation entzogene, erhöhte Vermehrungskapazität unterscheiden. Die zytostatische Therapie zielt darauf ab, den in einem schnell wachsenden Gewebe besonders empfindlichen Teilungsmechanismus zu treffen. Stoffwechselvorgänge und Zellstrukturen, die an der Zellvermehrung beteiligt sind, sollen gestört werden. Bisher reicht aber das unterschiedliche Wachstumsverhalten zwischen normaler und Tumor-Zelle nicht für einen wirklich selektiven Angriff aus, erst neuere Erkenntnisse über die Proliferationskinetik ermöglichen es, dies zumindest besser zu nutzen.

Die Tumorzellen können zwei verschiedenen Populationen zugeordnet werden. Nur Zellen der Proliferationsfraktion teilen sich, diese Zellgruppe ist jedoch bei menschlichen im Gegensatz zu vielen experimentellen Tumoren meist kleiner als 50%. Die übrigen Zellen befinden sich in der G-Phase, können aber unter ganz bestimmten Bedingungen (z.B. Hyperthermie) in den proliferativen Pool zurückkehren. Diese zweite Fraktion wird durch eine zytostatische Therapie praktisch nicht erreicht.

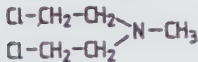
Aber auch in der Proliferationsgruppe schwanken die Zellzykluszeiten verschiedener Tumoren zwischen 20 und 100 Stunden, außerdem erfolgt die Zellteilung nicht synchron. Zum Zeitpunkt der konventionellen systemischen Chemotherapie liegt deshalb immer nur ein Teil der Zellen in einer empfindlichen Phase, wie der DNA-Replikation (S-Phase), Mitosevorbereitung (G₂-Phase) oder Mitose (M-Phase) vor. Phasenspezifische Agentien vermögen deshalb immer nur einen Anteil der proliferierenden Zellen in dem für sie geeigneten Stadium anzutreffen. Eine Dosiserhöhung kann diese Barriere nicht überwinden, sie steigert lediglich die Toxizität. Durch Kombination phasenspezifischer Stoffe ist es jedoch möglich, die Therapiewirksamkeit bei bestimmten Neoplasmen zu verbessern. Dieses Ziel wird auch durch Synchronisation der Zellzyklen, z.B. anhand des Hyperthermieverfahrens angestrebt. Eine Therapie kann heute selten bis zur Symptomfreiheit (in der Regel bei 99% Eliminationsrate) fortgeführt werden, sondern muß häufig wegen auftretender Nebenwirkungen abgebrochen werden. Selbst wenn bei jeder Behandlung ein Großteil der Tumorzellen eliminiert wird, verbleibt eine Restpopulation, die sich weiter vermehrt (59). Erfolgreiche Chemotherapie ist also nur dann möglich, wenn es gelingt, mit subtoxischen Dosen die vollständige Tumorzellelimination zu erreichen.

III.I. Chemotherapeutika

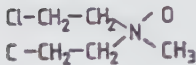
III.I.1 Alkylierende Substanzen

Chlormethin (Mustargen^R)
 N-Oxid-Lost (Mitomen^R)
 Cyclophosphamid (Endoxan^R)

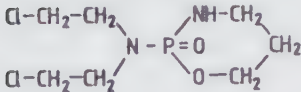
Die Vertreter dieser Gruppe reagieren aufgrund ihrer hohen Reaktionsfähigkeit mit vielen Zellbestandteilen und in jedem Stadium des Zellzyklus. Wenn sie zwei funktionelle Gruppen besitzen, sind sie in der Lage die beiden Stränge der DNA miteinander zu vernetzen und dadurch Reduplikation und Transkription zu stören. Es handelt sich also um phasenunspezifische zytotoxische Substanzen (59).



Mustargen^R (Chlormethin)



Mitomen^R (N-Oxid-Lost)



Endoxan^R (Cyclophosphamid)

Abb. 1

III.I.2 Antibiotika

Actinomycin D (Cosmegen^R)
 Daunomycin (Ondena^R)
 Adriamycin (Adriablastin^R)
 Bleomycin (Bleomycin^R)
 Mitomycin (Mitomycin^R)

Zahlreiche Antibiotika hemmen das Zellwachstum durch Wechselwirkung mit der DNA. Sie verhindern die Zellteilung durch Hemmung der Nucleinsäuren- und Protein-Synthese und wirken dadurch vor allen in der S-, aber auch in der G₂-Phase. Sie zählen zu den phasenspezifischen Stoffen. In der Tumorthherapie werden vor allem Actinomycin D (Cosmegen^R), Daunomycin (Ondena^R) und Adriamycin (Adriablastin^R) eingesetzt. Bleomycin (Bleomycin^R) verursacht eine Spaltung der DNA-Helix, Mitomycin (Mitomycin^R) soll nach metabolischer Aktivierung kovalent an Nukleinsäuren binden. Die klinischen Wirkungen der verschiedenen Antibiotika sind sehr unterschiedlich (59).

III.I.3 Mitosegifte

Vinblastin (Velban^R)
Vincristin (Oncovin^R)

Unter den mitosehemmenden Pflanzenalkaloiden haben Vinblastin (Velban^R) und Vincristin (Oncovin^R) klinische Bedeutung erlangt. In niedrigen Konzentrationen hemmen diese Agentien die Zellteilung in der Metaphase, indem sie an die Spindelproteine binden. Bei höheren Konzentrationen, wie sie in der Therapie verwendet werden, treten Chromosomenbrüche und Translokationen auf (59).

III.I.4 Hormone

Zur Behandlung von Prostatakarzinomen werden bei der Form der additiven Therapie Östrogene verabreicht und eine Orchidektomie (ablative Therapie) vorgenommen. Entsprechend können Mammatumoren durch Ovariectomie und Androgenzufuhr therapiert werden. Voraussetzung für die hormonelle Beeinflussung des Tumorwachstums ist das Vorhandensein entsprechender Hormonrezeptoren. Außer den Sexualhormonen werden auch Schilddrüsen- und Nebennierenrindenhormone, vor allem Prednison, eingesetzt (59).

III.I.5 Antimetaboliten

In dieser Gruppe werden Analoga natürlicher Stoffe zusammengefasst, die aufgrund ihrer Affinität zu Enzymen der Biosynthese von Nukleinsäurebasen wirken. Während der DNA-Synthese besteht ein besonders hoher Bedarf an Nukleotiden, der bei einem Mangel an Vorstufen nicht gedeckt werden kann. Dementsprechend wirken Antimetaboliten vor allem in der S-Phase, d.h. sie sind phasenspezifisch zytotoxisch (59).

III.I.5.1 Folsäure-Analoga

Methotrexat (Methotrexat-Lederle ^R)

Die Affinität von Methotrexat zur Dihydrofolatreduktase ist 10^5 mal höher als die des physiologischen Substrates, Dihydrofolsäure. Es blockiert deshalb die Umwandlung der Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure und damit den für die Biosynthese von Thymidin und Purin wichtigen C1-Stoffwechsel. Da die Affinität zu den Enzymen verschiedener Gewebe unterschiedlich ist, besteht die Aussicht, eine gewisse Selektivität der Wirkung zu erreichen (59).



Methotrexat (Methotrexat-Lederle R)

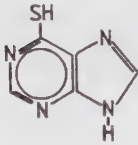
Abb. 2

III.I.5.2 Purin-Analoga

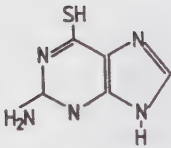
6-Mercaptopurin (Purinethol ^R)

Ein für die Chemotherapie von Leukämien wichtiger Stoff ist das 6-Mercaptopurin (6-MP, Purinethol ^R), das die Umwandlung von IMP (Inosin-5'-monophosphat) in AMP (Adenin-5'-monophosphat) und GMP (Guanosin-5'-monophosphat) blockiert. Es wirkt dabei zugleich durch negative Rückkopplung hemmend auf die De-Novo-Synthese der

Purine. Da 6-MP in der Zelle nur bis zum Nukleosidphosphat umgesetzt wird, kann es bei der Nukleinsäuresynthese nicht ausgenutzt werden (im Gegensatz zum 6-Thioguanin, das ähnliche Effekte wie 6-MP zeigt) und wird darüber hinaus auch in beide Nukleinsäurearten eingebaut (70).



6 - Mercaptopurin (Purinethol ^R)



6 - Thioguanin

Abb. 3

III.I.5.3 Pyrimidin-Analoge

5-Fluoruracil (5-FU ^R)

5-Fluor-2'-desoxyuridin (FUDR ^R)

III.I.5.3.1 Wirkungsmechanismen

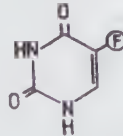
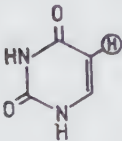
Die Bildung von Basen im Zellstoffwechsel erfolgt einerseits durch De-Novo-Synthese, es können andererseits auch fertige Basen genutzt werden ("performed pathway"), welche zunächst zu Nukleotiden umgesetzt und anschließend in Nukleinsäuren eingebaut werden. In gleichartiger Weise werden auch künstlich abgeänderte Basen, als sogenannte "Analoge" von der Zelle verwendet.

Vergleich des Stoffwechselverhaltens einiger Purin- und Pyrimidin-Basenanalogue bei der Nukleinsäure-Biosynthese:

	Einbau in DNA	Einbau in RNA
5-Bromuracil	+	-
5-Fluoruracil	-	+
6-Thioguanin	+	+
6-Mercaptopurin	-	-
5-Flour-2'-desoxyuridin	-	-

Sie durchlaufen die verschiedenen Reaktionsstufen wie normale Basen, oft jedoch mit veränderten Umsatzraten. Bei jeweils ganz bestimmten Schritten der Reaktionsfolge können die meisten dieser Stoffe nicht mehr umgesetzt werden. Auf diese Weise kommt es zur Blockierung dieser Stoffwechselschritte, die -bei hinreichender Dosierung- in weiterer Folge eine Hemmung des Zellwachstums ("zytostatischer" Effekt) bewirkt oder die Zelle zugrunde gehen läßt ("zytotoxischer" Effekt) (76).

5-FU ist ein synthetisch hergestelltes Pyrimidinderivat, ein Analog von Uracil. Die Einführung des Fluors am C-5-Atom des normalen Uracil führt zur Bildung von 5-Fluoruracil. 5-FU verhält sich funktionell weitgehend wie Uracil, da der Atomdurchmesser des Fluors nur wenig größer ist als der des Wasserstoffs, welcher normalerweise das C-5-Atom im Uracil besetzt.



Uracil $H = 1,20 \text{ \AA}$

5 - Fluoruracil $F = 1,35 \text{ \AA}$

Abb. 4

Die über zahlreiche Zwischenstufen führende Reaktionsfolge von 5-FU bis zum 5-F-d-UMP kann umgangen werden, indem das Desoxyribosidanalog 5-FUDR angeboten wird, aus dem nach Phosphorylierung direkt das für die Hemmwirkung entscheidende Folgeprodukt entsteht. Dabei wird zugleich eine stärkere Ausnutzung von 5-FU bei der RNA-Synthese vermieden. Die "tumorspezifische" Wirkung geht vor allem darauf zurück, daß in Tumoren die Fähigkeit des Abbaus von Uracil stark eingeschränkt ist (76). Daraus resultiert die intensivere Ausnutzung sowohl von normalem Uracil, als auch dem strukturell sehr ähnlichen 5-FU. Die 5-Fluorpyrimidine zeigen als Nukleotide mittels negativer Rückkoppelung einen Hemmeffekt auf die De-Novo Synthese von Pyrimidinen. Auf diese Weise wird eine Austauschmöglichkeit der F-haltigen Moleküle durch Neubildung normaler Nukleotide stark eingeschränkt und damit die biologische Wirksamkeit dieser Basenanaloge weiter gesteigert.

Durch den Einbau von FUDR in die Basensequenz (anstelle von Thymin) kann es durch falsche Wasserstoff-Brückenbindung (3 wie Cytosin statt 2 wie Thymin) zum Einbau von Guanodin (paart sich normalerweise mit Cytosin über 3 H-Brücken) anstatt Adenosin (paart sich normalerweise mit Thymin über 2 H-Brücken) in den Komplementärstrang kommen. Dadurch entstehen Mutationen im DNA-Strang, die eine Bildung von sogenannten "Nonsense"-Proteinen zur Folge haben.

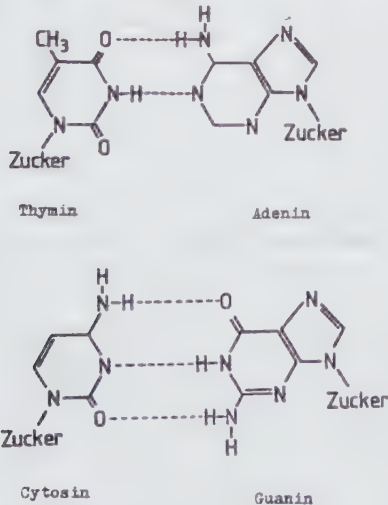


Abb. 7

III.I.5.3.2 Die Gewebeaffinität von 5-FU und FUDR

Holl et al (86) verglichen die Pharmakokinetik von 5-FU und FUDR bei intraarterieller Leberinfusion. Patienten mit disseminierten Lebermetastasen erhielten mittels in die A. hepatica implantierter Katheter 5-FU (15mg/kg) und FUDR (1,3mg/kg), bei konstanter Infusionsrate über einen Zeitraum von 30 Minuten. Während und nach Beendigung der intraarteriellen Infusion wurden aus einer V. hepatica Blutproben entnommen, um die Plasmakonzentration und Pharmakokinetik von 5-FU und FUDR zu ermitteln. 30 Minuten nach Beendigung der FUDR-Infusion konnte im Plasma kein FUDR mehr nachgewiesen werden, während bei 5-FU-Infusion zu diesem Zeitpunkt noch eine Plasmaaktivität registriert wurde. Die Aktivitätsspitzen lagen für beide Agentien während der Infusion annähernd im gleichen Zeitraum. Die Messungen ergaben, daß beide Analoge eine Leberextraktionsrate von mehr als 95% (5-FU 96% und FUDR 97%) aufwiesen. Die Gewebeaffinität für FUDR ist jedoch bei gleicher molarer Dosierung um ein 15-faches höher als für 5-FU. Demnach müssen 750 mg 5-FU gegenüber 50 mg FUDR appliziert werden, um eine vergleichbare Gewebeaktivität zu erreichen.

Dies spricht für den Vorteil der klinischen Anwendung von FUDR, da von einer geringeren Dosierung und damit reduzierten systemischen Nebenwirkungen ausgegangen werden kann.

III.I.5.3.3 Klinische Erfahrungen mit 5-FU und FUDR

Duschinsky et al (48) und Heidelberger et al (77,79) wiesen die Wirksamkeit der fluorierten Pyrimidine bei transplantablen Tumoren (78) und Leukämie (32) im Tierexperiment nach. Die Erfahrungen mit 5-FU und FUDR im Einsatz am erwachsenen Patienten faßten Young et al (173) zusammen.

Bei der Behandlung von Tumorpatienten erfolgte die Applikation der Chemotherapeutika systemisch (i.v.), die Dosishöhe wurde solange gesteigert, bis leichte Toxizitätssymptome auftraten. Das Toleranzspektrum der Patienten variierte sehr stark, die Toxizitätsgrenzdosierung von 5-FU lag im Bereich von 30-150 mg/kg KGW, die von FUDR zwischen 120-345 mg/kg KGW.

Das Applikationsschema orientierte sich an einem Therapievorschlag von Curreri (44) und Ansfield (3). Es wurden 5 Tage lang 15mg /kg 5-FU täglich verabreicht, danach folgte ein Beobachtungszeitraum von 48 Stunden.

Anschließend wurden jeden 2.Tag 75mg/kg/Tag gegeben bis Toxizitätssymptome auftraten. Nach dem gleichen Schema erfolgte die Verabreichung von 30mg/kg FUDR, im Anschluß an den Beobachtungszeitraum wurden wahlweise 15mg/kg oder 30mg/kg gegeben.

Bei fast allen FUDR-behandelten Patienten traten Anorexie, Diarrhoe und Nausea auf. Hervortretende Toxizitätssymptome der 5-FU behandelten Patienten waren Leukopenie, Thrombozytopenie und Stomatitis. Hinweise auf Leber- oder Nierenschädigung konnten nicht gefunden werden.

In-vitro-Studien an Bakterienkulturen (40) und isolierten Zellsystemen (131) zeigten, daß FUDR auf molekularer Ebene um ein Vielfaches wirkungsvoller ist als 5-FU. Dies konnte mit den klinischen Versuchen jedoch nicht belegt werden. Bei den Kolonkarzinomen erwiesen sich sowohl 5-FU als auch FUDR nur in 10-15% der Fälle wirksam, der Überwiegende Teil blieb unbeeinflusst.

Moore et al (112) berichteten über ihre Ergebnisse bei FUDR-therapierten Patienten, die verschiedene Tumoren des Magen-Darm-Traktes, der Lunge, Brust und Ovarien aufwiesen. Während der Behandlung erwies sich die Toxizität als Hauptproblem, wobei die hämatopoetische Depression keine Korrelation mit den anderen Toxizitätssymptomen zeigte. Bei den Patienten mit Karzinomen des Magen-Darm-Traktes wurden jedoch keine signifikanten Tumorregressionen erreicht.

Alle genannten Berichte zeigen deutlich, daß die Dosishöhe in der Krebschemotherapie in Bezug auf Effektivität und Toxizität einen limitierenden Faktor darstellt. Deshalb untersuchten Frei et al (61) die dosisabhängige Wirkung von Chemotherapeutika anhand experimenteller in-vivo-Systeme und verschiedener klinischer Projekte. In experimentellen in-vivo-Systemen zeigte die Dosis-Reaktionskurve für die meisten Chemotherapeutika einen steilen Anstieg. Bei zytokinetisch homogenen Experimentaltumoren war sie linear, wich jedoch bei heterogenen Tumoren von dieser Linearität ab. Außerdem hing ihre Steigung von der Tumorsensitivität für das jeweilige Chemotherapeutikum ab.

Diese Beobachtungen entsprachen den klinischen Erfahrungen. Wurde die Dosishöhe als Variable gewählt, so ergab sich eine aussagekräftige Kurve bei sensitiven Tumoren wie Leukämie, Lymphosarkom und Lungenadenom. Im Gegensatz dazu waren die Reaktionskurven kolorektaler Karzino-me bei 5-FU-Therapie weniger aussagekräftig. Wurden jedoch hohe Dosierungen erreicht, so zum Beispiel der regionalen Infusion oder isolierten Perfusion, gab es eindeutige Beweise für die Steigerung der Tumorantwort-rate.

Die Wichtigkeit der optimal hohen Dosierung wird bisher oft zu gering eingeschätzt. Die Toxizität der Chemotherapeutika verleitete zu dem Schluß, daß eine ver-

gleichbare Effektivität bei geringerer Dosierung erlangt werden könnte (87). Vergleichende Studien von Dosissraten bei sensitiven Tumoren bewiesen jedoch, daß die höhere Dosierung überlegen ist (28). Zum Teil genügte bereits eine geringe Steigerung der Dosis, um signifikant bessere Ergebnisse zu erzielen. Dies wurde für die isolierte Perfusion nachgewiesen. So führte eine 2-fache Dosiserhöhung zu einer 3-fachen Tumorantwort. Je höher also die Dosis gewählt wurde, desto größer fielen Antitumoreffekt aber auch Toxizität aus (27,39,60,126). Die isolierte Extremitätenperfusion bei Melanomapatienten ermöglichte eine 7-12fach höherer Dosierung der Chemotherapeutika, als dies bei systemischer Applikation erreicht werden könnte. Bei der Mehrzahl der Melanomapatienten wurde eine deutliche Tumorregression erzielt und die Nebenwirkungen gleichzeitig sehr niedrig gehalten (27).

IV. Untersuchungsparameter

IV.I. Prognostische Faktoren

Im Hinblick auf die Beurteilung von Therapieerfolgen der verschiedenen Behandlungsmethoden stellt sich das Problem, zu welchem Zeitpunkt des Krankheitsgeschehens die Diagnose gestellt wurde, und ob das Ausmaß der Tumorausbreitung realistisch eingeschätzt werden konnte. Hiervon sind ebenfalls Therapiemodus und optimales Therapiemanagement für den einzelnen Patienten und dessen Heilungsaussichten abhängig. Die kolorektalen Karzinome werden in die Stadien Dukes A-C, je nach Operabilität, Ausbreitungsgrad und Metastasierung eingeteilt (49,89,109,150,171). Für die Lebermetastasen gibt es eine vergleichbare Stadieneinteilung.

Lausanner Stadieneinteilung der Metastasenleber
(nach Pettavel 1976)

Stadium	Hepatomegalie	Erhöhung der Alkalischen Phosphatase (AP)
Stadium I	nein	nein
Stadium II	eines von beiden	
Stadium III	ja	ja

Außerdem erfolgt eine histologische Klassifizierung der Karzinome.

Als weitere prognostische Faktoren gelten der Leberfunktionstest (141,142,172) (Bilirubin, S-GPT, S-GOT, LDH, AP oder Transaminase), die Bestimmung der Cholinesterase und der Bromsulphthaleintest (88). Außerdem werden Blutmorphologie und das Carcino-Embryonal-Antigen (CEA) (71,92,117) zur Beurteilung herangezogen. Lahr et al (101) erarbeiteten anhand der Krankengeschichte von 660 Patienten mit kolorektalen Karzinomen, darunter 175 Patienten mit Lebermetastasen, einen Katalog der prognostisch dominierenden Faktoren für die Überlebensquoten in einer multifaktoriellen statistischen Analyse. Sie orientierten sich an bereits erarbeiteten Analysen zur klinischen Behandlung von Melanomen und anderen Krebserkrankungen (15,18).

Aus 22 gleichzeitig berücksichtigten Parametern wurden 7 dominante Faktoren ermittelt, die unabhängig voneinander die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten beeinflussen.

Dominante prognostische Faktoren (in Reihenfolge ihrer Wertigkeit):

1. erhöhter Serumspiegel der AP (172)
2. erhöhter Serumbilirubinspiegel (142)
3. Lokation der Lebermetastasen (22,88,114)
(uni- oder bilateral)
4. Zahl der betroffenen Lymphknoten(114)
5. erniedrigter Serumalbuminspiegel (162)
6. vorausgegangene Resektion des primären kolorektalen Tumors (162)
7. Chemotherapie (83,162)

Die Prothrombinzeit (PTT), Serum-Laktat-Dehydrogenase (S-LDH) und die Anzahl der Lebermetastasen korrelierten ebenfalls mit den Überlebensraten, hatten jedoch alleine keine Aussagekraft. Alter, Geschlecht, Rasse und Symptomatik hatten keine signifikante Korrelation.

Bei Aigner et al (1) gehören zur Beurteilung des Therapieergebnisses ebenfalls präoperativ die Leberwerte (Bilirubin, GPT, GOT, LDH, AP und CHE), das CEA, der Ausschluß von Lungenmetastasen durch Röntgenaufnahme und ein Computertomogramm der Leber.

Routineuntersuchung vor der isolierten Leberperfusion (Aigner et al (1))

-
1. Computertomogramm der Leber
 2. Ausschluß von Lungenmetastasen
 3. Leberwerte (Bil., GPT, GOT, LDH, AP, CHE)
 4. CEA
-

IV.II. Verlaufskontrolle des Therapieerfolges

Die Kontrolle der o.g. Parameter in festgelegten Zeitabständen dienten Aigner et al (1) zur Beurteilung ihres Therapiemodus. Der "Second-look-Operation" mit diagnostischer Exzision (PE) aus Metastasen zur histologischen und impulszytometrischen Begutachtung nach 3 Monaten wurde besondere Bedeutung zugemessen.

Routineuntersuchung nach der isolierten Perfusion

Zeitraum	Parameter
1. 24 Std. p.o.	CEA, Leberwerte
2. 7 Tage p.o.	CEA, Leberwerte
3. 14 Tage p.o.	CEA, Leberwerte, CT
4. 10 Wochen p.o.	Second-look-Operation mit PE, CEA, Leberwerte und CT
5. alle 3 Monate	CT-Kontrolle

(Tabelle nach (2))

Ryan et al (137) nutzten ebenfalls AP, GOT, GPT und Serumbilirubinspiegel als Parameter, um die Auswirkungen ihrer Perfusionstechnik auf die Leber zu überprüfen. Boddie et al (24) überwachten p.o. Blutdruck, art. Blutgase, Elektrolyte und kontrollierten am 1., 3., 7. und 30. Tag p.o., danach alle 2 Wochen Elektrolyte, Ca^{2+} , PO_4^{4-} , Glukose, Kreatinin, Bilirubin, AP, LDH, GOT, Albumin, Globuline, Harnstoff und Amylasen.

IV.III. Verlaufskontrolle durch histologische

Untersuchungen

IV.III.1. Morphologische Untersuchungen an Schweinelebern nach extrakorporaler Perfusion

Mahnke et al (107) untersuchten in Zusammenhang mit dem Coma hepaticum als Komplikation akuter und chronischer Lebererkrankungen die Auswirkungen einer heterologen, extrakorporalen Leberperfusion im Hinblick auf makroskopische und mikroskopische Befunde. Sie präparierten Schweinelebern, kanülierten den Ductus choledochus, die A.hepatica, die V.portae und die suprahepatische V.cava caudalis. Sie verbanden diese Lebern mit den Menschen, so daß A.femoralis und V.portae, sowie A.hepatica und V.saphena vereinigt wurden. Der Durchfluß

betrug 0,5 ml Blut/g Leber/ Minute. Die Warmischämiezeit lag unter 20 Minuten, die Temperaturen der extrakorporalen Leber zwischen 36°C und 37°C. Nach Abschluss der Perfusion (bis zu 5 1/2 Stunden) erfolgte die sofortige Gewebeentnahme aus allen Leberlappen. Die makroskopische Beurteilung wurde während der Perfusion vorgenommen.

Makroskopisch waren an den perfundierten Schweinelebern zeitweilig erkennbare Durchblutungsstörungen und einzelne Fettherde aufgetreten.

Histologisch wurden Ansammlungen von Entzündungszellen, Nekrosen mit und ohne Verfettung, unterschiedlich weite Sinusoide, zum Teil Blutungen und Auflockerungen des Gerüstverbandes, sowie unterschiedliche Glykogenverteilung und Glykogenschwund nachgewiesen.

Mahnke et al (107) werteten diese Veränderungen als Resultat der unphysiologischen Perfusionsbedingungen, die zur Steigerung der Zirkulation und zur O₂-Mangelsituation in den perfundierten Schweinelebern führten.

IV.III.2. Histologische Untersuchungen nach isolierter, hyperthermer Perfusion der Leber

Boddie et al (24) entnahmen für die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung unmittelbar vor und nach der Perfusion, weiterhin am 7., 30., 90. und 240. Tag p.o. Leberbiopsien. Das untersuchte Lebergewebe zeigte deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe I und den Gruppen II-IV.

	Perfusions- temperatur	Perfusions- dauer	Überlebens- rate
Gruppe I	37°C	30 Minuten	75%
Gruppe II	41°C	30 Minuten	40%
Gruppe III	43°C	10 Minuten	40%
Gruppe IV	43°C	30 Minuten	0%

(24)

Die unmittelbar postoperativ und später entnommenen Biopsien der Gruppe I wiesen histologisch keinerlei Veränderungen auf. Im Gegensatz dazu entwickelten die hypertherm perfundierten Tiere (Gruppe II-IV) eine

deutliche Vakuolopathie. Das Zytoplasma der Hepatozyten enthielt einige bis dutzende klare Vakuolen (1-15 μm Durchmesser). Bei einigen Tieren traten intraplasmatische hyaline Kugeln von 5-10 μm Durchmesser auf. Für entzündliche Prozesse, die mit der Perfusionsdauer korrelierten, konnten keine Anhaltspunkte gefunden werden.

7 Tage p.o. waren nur noch geringgradige oder keine Vakuolopathien oder hyaline Kugeln nachweisbar, dafür trat nun eine diffuse hydrophische, ballonierende Degeneration auf. Alle Biopsien ab dem 30.Tag zeigten normales Lebergewebe.

IV.III.3. Histologische Untersuchungen nach isolierter

Leberperfusion mit Hepatektomie

Die histologischen Untersuchungen von Ryan et al (137) 3 Wochen nach der isolierten Leberperfusion ergaben keine unterschiedlichen Befunde zwischen den einzelnen Perfusionsgruppen. In allen 4 Gruppen wurden keine pathologischen Veränderungen des Lebergewebes gefunden.

IV.IV. Untersuchungsparameter : Histologie

Für die in dieser Arbeit histologisch untersuchten Gewebe wird auf die Literatur der Mikromorphologie mit spezieller Berücksichtigung des Schweines verwiesen (19,23, 46,69,140).

Erwähnung finden nur im Überblick die im Versuch perfundierten Organe des Digestionstraktes (I.) und die dazugehörigen lymphatischen Organe (II.).

I. Digestionstrakt:

- 1.1 Magen
- 1.2 Darm
2. Leber
3. Pankreas

II. Lymphat. Organe:

1. Milz
2. Lymphknoten

IV.IV.1. Erneuerung, Ersatz, Regeneration

von Magen- und Darmgewebe

Genau histologische Untersuchungen erbrachten, daß Epithelzellen, die die Zotten besetzen, differenzierter sind als die Epithelzellen der Krypten. Ebenso sind die Mikrovilli der Zottenspitzen länger als die der Kryptenbasis. Weiterhin fällt in der Tiefe der Krypten eine gesteigerte mitotische Aktivität gegenüber den Oberflächen auf. Diese Tatsachen und Studien mit markiertem Thymidin zeigten, daß die Zellregeneration des Epithels von der Kryptenbasis ausgeht. In den Krypten teilen sich die sog. Stammzellen und wandern, im Verlauf weiteren Zellwachstums, in Richtung Zottenspitze. Dabei können sie sich zu Epithelzellen, Becherzellen oder Paneth'schen Körnerzellen differenzieren. Die Epithelzellen werden ungefähr alle 3 Tage erneuert und die oberflächlichen Epithelien abgestoßen (19,157).

Die Drüsenepithelzellen des Magens und Duodenums werden ca. alle 5-7 Tage ersetzt (19).

IV.IV.2. Erneuerung, Ersatz, Regeneration der Leber

Die Regenerationsfähigkeit der Leber wurde anhand partieller Hepatektomien untersucht. So beobachtete man bei Hunden, denen 3/4 der Leber extirpiert wurden, einen vollständiger Ersatz innerhalb von 8 Wochen, bei Ratten innerhalb von 30 Tagen (19). Die Annahme, daß eine vollständige Regeneration des Organes unter Beibehaltung des ursprünglichen anatomischen und funktionellen Aufbaus erreicht wird, ist nicht in vollem Umtage anerkannt (127).

Hepatozyten sind als Zellen des postmitotischen Typs primär nicht regenerationsfähig. Ein Zellersatz ist aber möglich, indem die Hepatozyten unter Verlust ihrer spezifischen Zellorganellen entdifferenziert und somit wieder teilungsfähig werden. Eine vollständige Regeneration der Leber ist nur solange möglich, wie das Stützgerüst, das Gefäßbindegewebe und die Basalmembranen erhalten geblieben sind, welche als Leitbahnen für die Zellanordnung dienen. Das bedeutet, daß eine Regeneration unter Wahrung der ursprünglichen Gewebsstruktur nur erfolgt, wenn lediglich Parenchymzellen zugrunde gegangen sind. Bei erhaltenem Stützgerüst beginnen die Hepatozyten an der Peripherie der Azini zu proliferieren. Bei Zerstörung des Stützgewebes treten zwar Leberzellregenerate, im Sinne einer Hypertrophie und Hyperplasie auf, die in

der Struktur aber keine Ähnlichkeit mit Leberläppchen zeigen und als Pseudolobuli bezeichnet werden (157).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Zielsetzung

Ziel der Untersuchungen war es, die isolierte gastro-intestinale Perfusion am klinisch gesunden Schwein durchzuführen und die Auswirkungen auf den gesunden Organismus zu begutachten. Dabei erfolgte eine pathologisch anatomische Befunderhebung -sowohl unter makroskopischen als auch mikroskopischen Aspekten- an den nach der Perfusion eingeschläfert und gestorbenen Tieren.

Die Betrachtung verschiedener Blut- und Serumwerte vor, während und nach einer regionalen gastrointestinalen Perfusion -mit und ohne Zytostatikum-, die chirurgische Ausführung und der Aufbau und technische Handhabung des extrakorporalen Kreislaufes waren Aufgaben parallel durchzuführender Dissertationen (143,167,168).

II. Material und Methodik

II.1. Tiere

Die Untersuchungen wurden an 30 Läufer Schweinen der Rasse DLxPI beiderlei Geschlechts und einem Gewicht zwischen 22kg und 35kg ($\bar{x}$ 28,3kg) durchgeführt. Die Tiere wurden vor und nach der Operation in Einzelboxen gehalten und bis zu den präoperativen, diätetischen Maßnahmen mit Standardfutter (Einmastkorn, Feldmochinger Kraftfutter, Dr.Zentz) versorgt. Wasser erhielten sie ad libitum über eine Selbsttränke.

Boxenklima: Luftfeuchtigkeit: 55-65%
 Lufttemperatur : 18-21°C
 Licht : Tag-Nacht-Rhythmus

II.2. Präoperative Versorgung

Ab dem 3. präoperativen Tag erhielten die Tiere ballastfreie Sondenkost (2000ml Fresubin^R mit Schokoladengeschmack / Tag) und Wasser ad libitum. Zusätzlich verab-

reichte man pro Tag 1,5g Humatin^R (nicht resorbierbare Paromycinbase) zur Reduktion der Darmflora und gab 24 Stunden präe operationem zur Darmentleerung 30g Glaubersalz/ Tier. (Die Schweine nahmen sowohl Fresubin^R als auch die Glaubersalzlösung in den meisten Fällen spontan auf).

II.3. Anästhesie

II.3.1. Einleitungsanästhesie

Zur Einleitung der Narkose bekamen die Tiere 2mg/kg KGW Azaperon (Stresnil^R, Fa.Janssen) und 0,02mg/kg KGW Atropinsulfat i.m., 10 Minuten später das Hypnotikum Etomidat (R 16659) in einer Dosierung von 1,2mg/kg KGW i.v.in die Ohrtrandvene appliziert (56).

II.3.2. Langzeitanästhesie

Die Einleitungsanästhesie wurde durch Dauertropfinfusion mit Etomidat (R 16660) 500mg/500ml 5% Glucoselösung nach Wirkung fortgeführt (56). Danach erfolgte die Intubation in Rückenlage (Margill Tubus, CH 30) und weiterhin eine assistierte Beatmung mit N₂O/O₂ im Verhältnis 2:1. Während der gesamten Operationsdauer (durchschnittliche Operationszeit 3,7 Stunden) hielt man diese kombinierte Etomidat-Dauerinfus-N₂O/O₂-Inhalationsanästhesie aufrecht und ergänzte sie rüf den Zeitraum der Thoraxeröffnung durch PEEP-(positive-end-expiratoric-pressure)-Beatmung (3-5cm/H₂O). Der Thoraxverschluß wurde unter Überdruckbeatmung bei 25-30cm/H₂O vorgenommen. Die Narkoseüberwachung erfolgte nach intensiv-medizinischen Kriterien (arterielle und venöse Blutdruckkontrolle, Temperaturkontrolle, Blutgasanalyse, EKG, Beatmungskontrolle). Bei Operationsende stellte man den Etomidat-Dauertropf ab und ging nach einer O₂-Dusche auf Spontanbeatmung über. 30-120 Minuten nach Operationsende waren die Tiere wieder gehfähig.

II.4. Versuchsaufbau

II.4.1. Schematischer Überblick

Nach längeren Vorversuchen wurde folgendes Pertusionsmodell zur isolierten, gastrointestinalen Perfusion entwickelt:

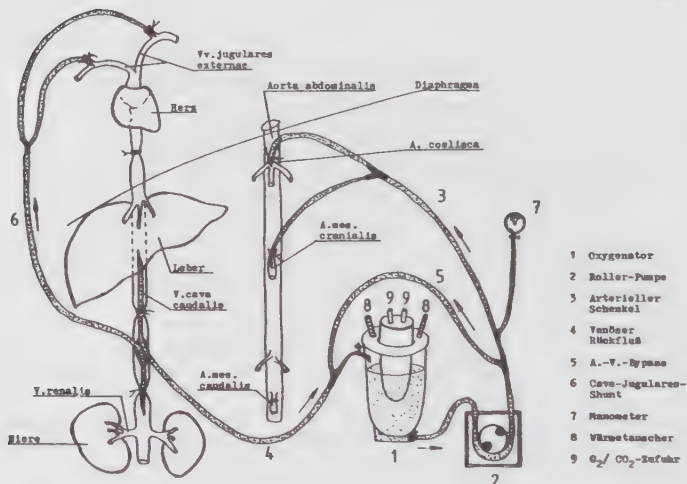


Abb. 8

Wie aus der schematischen Darstellung zu entnehmen ist, stellten die kanülierten arteriellen Gefäße (A. mesenterica cranialis und A. coeliaca) den arteriellen Schenkel des isolierten Kreislaufs dar.

Die Pertusionsflüssigkeit wurde vom Oxygenator ausgehend über A. coeliaca und A. mesenterica cranialis in das arterielle Gefäßsystem des Gastrointestinaltraktes gepumpt. Somit erreichte man die isolierte Perfusion von Magen, Dünn- und Dickdarm (exklusive Rektum), Pankreas, Leber, Milz und regionären Lymphknoten. Den venösen Rückfluß (nach Leberpassage) fing ein Katheter, der in

die V. cava caudalis nach kranial geschoben wurde, auf. Über diesen venösen Schenkel gelangte das Perfusat in den Oxygenator zurück. Die V. cava thoracalis wurde kranial der Leber ligiert und so der isolierte Kreislauf geschlossen. Der ungehinderte Blutabfluß aus den Hinterextremitäten und den Vv. renales war während der isolierten Perfusion durch einen Cava-Jugularen-Shunt gewährleistet.

II.4.2 Operatives Vorgehen

Die Operation erfolgte unter den üblichen Sterilitätsbedingungen. Die Schweine wurden in Rückenlage auf dem OP-Tisch fixiert und Elektroden für das EKG (Fa. Schwarzer München) angelegt. Während der gesamten Operationsdauer lagen eine Magensonde (Oesophageal Tube, CH 18) und ein endoesophagealer Thermofühler (Fa. Schwarzer, München).

Zunächst wurden beiderseits die Vv. jugulares externae dargestellt und kanüliert. Die beiden Jugulares-Katheter (12CH und 16CH Thoraxdrainagekatheter, Fa. Braun, Melsung) waren über ein Y-Stück mit einem 20CH Thoraxdrainagekatheter verbunden und bildeten zusammen den kranialen Anteil des Cava-Jugularen-Shunts. Anschließend erfolgte die Kanülierung der V. jugularis interna und A. carotis communis (je 8CH Babyernährungssonden, Fa. Braun, Melsung) und hiermit der Anschluß an den Überwachungsmonitor zur venösen und arteriellen Druckkontrolle.

Die Bauchhöhle wurde durch einen medianen Längsschnitt eröffnet. Nach Ligierung der 2-3 Zwerchfellvenen suchte man die Kardia auf und fixierte diese mittels Gummizügels. Die V. cava caudalis wurde ab der Einmündung der Vv. renales nach kranial mobilisiert, A. coeliaca und A. mesenterica cranialis aus dem Bindegewebslager gelöst und angeschlungen. Für die gesamte Perfusionsdauer ligierte man A. und V. mesenterica caudalis, da deren Kanülierung und chirurgische Versorgung post perfusionem aufgrund ihrer kleinen Kaliber nicht immer möglich war. Die Kanülierung von A. coeliaca und A. mesenterica cranialis erfolgte mit speziell für diesen Zweck gebogenen 10CH Thoraxdrainagekathetern. Diese Gefäße bzw. Katheter wurden unmittelbar nach Anschluß mit einem minimalen Flow von ca. 30ml/Minute perfundiert, um eine vollkommene Hämostase zu vermeiden. (Vor Beginn dieser Kanülierung applizierte man 5000 I.E. Heparin i.v. in den systemischen Kreislauf.)

Anschließend wurde zwischen kaudalem Abschnitt der V. cava caudalis durch einen 20CH Thoraxdrainagekatheter (=kaudaler Anteil des Cava-Jugularen-Shunts) und den beiden Jugularis-Kathetern (=kranialer Anteil des

Shunts) die Verbindung herstellt.

Für die isolierte Rückführung des Blutes aus den Vv. hepaticae sorgte ein weiterer, nach kranial in die V. cava caudalis geschobener Katheter. Dazu war es nötig, den Blutfluß der V.cava caudalis mittels temporärer Ligatur kranial des Zwerchfells zu unterbrechen.

Zur völligen Abdichtung des isolierten Perfusionskreislaufes mußten außerdem wie bereits erwähnt A. und V. mesenterica caudalis, sowie das kardia-oesophageale Venengeflecht für die Dauer der Perfusion abgeklemmt werden.

Nach etwa 1-stündiger Perfusion erfolgte die Dekanülierung und Rekonstruktion der eröffneten Gefäße, die temporären Ligaturen wurden entfernt und das Zwerchfell unter Überdruckbeatmung geschlossen. Die Operationswunden nähte man in üblicher Weise (fortlaufende Peritonäum- und Muskelnäht, Haut mit U-Näht bzw. MICHEL'sche Klammern), lediglich die beiden Katheter in A. carotis communis und V. jugularis interna wurden zur postoperativen Überwachung (Druckmessung, Blutentnahme, Infusion) belassen.

Die detaillierte Beschreibung der Operationstechnik und des Monitoring sind Gegenstand einer weiteren Dissertation (167).

II.4.3 Perfusionstechnik

Der extrakorporale Kreislauf wurde durch eine Rollerpumpe (Fa.Stöckert, München), die einen konstanten, nicht-pulsatilen Flow erzeugt, aufrecht erhalten. Die Oxygenierung und Temperierung des Perfusates erfolgte in einem Bubble-Oxygenator (BO-55, Fa.Bentley Laboratories) mit wasserbetriebener Wärmetauschvorrichtung.

Zusammensetzung des Perfusates:

500 ml	Vollblut
15.000 I.E.	Heparin
500 ml	Dextran 40.000 (Rheomacrodex ^R 10%)
500 mg	Acetylsalicylsäure (Aspisol ^R)
500.000 I.E.	Aprotinin (Trasylol ^R)

In die Spiratowflow-Mischkammer des Oxygenators leitete man ein Gasgemisch von 2,5l O₂/Min. und 0,18l CO₂/Min.. Den Temperaturstatus kontrollierte man mit 2 geeichten Temperaturmeßsonden im arteriellen und venösen Perfusionsfluß. Zur Registrierung des Perfusionsdruckes wurde ein luftreguliertes Manometer benutzt. Um auch vor und während der Anschlußphase an den Gastrointestinaltrakt einen ununterbrochenen Flow im System zu gewährleisten,

war zwischen arteriellem und venösem Schenkel ein arterio-venöser Bypass eingefügt (Abb.8, Punkt 5).

Vor Perfusionsbeginn erwärmte man das Perfusat auf einen für Schweine normothermen Wert von $38-38,5^{\circ}\text{C}$ mittels o.g. Wärmetauschers und stellte die Blutgaskonzentration auf einen stark hyperbaren pO_2 (ca.400 mm Hg) und einen physiologischen pCO_2 (ca.40 mm Hg) ein. Basenüberschuss und pH-Wert wurden mit NaHCO_3 entsprechend den Verschiebungen korrigiert.

Nach einer arteriellen Blutgasanalyse des Perfusates und entsprechender Korrektur wurden die beiden unter II.4.2 beschriebenen Katheter (arterieller und venöser Schenkel des Kreislaufes) an den extrakorporalen Oxygenatorkreislauf angeschlossen. Während der Perfusion kontrollierte man Perfusionsdruck, Flow, Flüssigkeitsspiegel im Oxygenator, arterielle und venöse Temperatur sowie arterielle und venöse Blutgaskonzentrationen und korrigierte entsprechend den Verschiebungen.

Die Perfusionsdauer betrug ab dem Erreichen eines konstanten Flows und Flüssigkeitsspiegels 45 Minuten (+5 Minuten). Danach wurde der venöse Schenkel vom Oxygenator abgekoppelt, das Perfusat aus dem Gastrointestinaltrakt gepumpt und das Perfusionsgebiet mit 1000ml 0,9% NaCl-Lösung (ca. 38°C) und 250ml NaHCO_3 gespült.

Anschließend perfundierte man nochmals mit 500ml oxygeniertem und heparinisiertem Vollblut (10.000I.E.

Heparin/1000ml Vollblut) unter Zugabe von 500.000I.E. Aprotinin (Trasylol^R), wobei ca 200ml Vollblut durch Abklemmen des venösen Schenkels und Öffnung der suprahepatischen Cava-caudalis-Blockade in den systemischen Kreislauf gelangten.

Bei Versuchsgruppe II (siehe II.5.) wurden dem Perfusat außerdem 30mg FUDR zugegeben.

Die detaillierte Beschreibung der Perfusionstechnik, der unter II.5. erwähnten FUDR-Applikation und Messung des FUDR-Serum-Spiegels sowie der Dichtigkeitskontrolle des isolierten Kreislaufes sind Aufgabe einer weiteren Dissertation (168).

II.5. Versuchsablauf

Die Versuchstiere wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Anhand der Gruppe I wurde das operative Vorgehen, die Perfusionstechnik, sowie die Auswirkungen auf die perfundierten Gewebe ohne Zytostatikum untersucht.

Bei der Gruppe II gab man dem Perfusat zusätzlich 30mg

FUDR zu und überprüfte mittels radioaktiver Markierung der Erythrozyten und systemischer FUDR-Serum-Kontrolle die Dichtigkeit des extrakorporalen Kreislaufes.

Versuchsgruppen	Anzahl der Tiere
-----------------	------------------

Gruppe I : ohne FUDR	n = 16
----------------------	--------

Gruppe II: 30mg FUDR	n = 14
----------------------	--------

Eventuelle intraoperative Blutverluste glich man durch i.v. verabreichtes, heparinisiertes Vollblut (1000ml Vollblut mit 10.000 I.E. Heparin) aus. Im Anschluß an die Gefäßrekonstruktion antagonisierte man die verabreichte Heparinmenge mit der entsprechenden Dosis Protaminsulfat. Der Erfolg und das Ausmaß der Heparin-antagonisierung wurde anhand der Bestimmung der Partiel-len Thromboplastinzeit (PTT) überprüft. Zur Verhinderung eines anaphylaktischen Schocks infolge Fremdblutinfusion bekamen die Tiere 250 mg Cortison/Tier (Solu-Decortin^R), bei Hypertonie und Tachykardie nach Bedarf Pindolol (Visken^R) als β_1 - und β_2 - Rezeptoren-blocker.

Den Tieren wurde unmittelbar vor und nach der Perfusion, sowie 1h, 2h, 3h, 24h, 72h und 7 Tage danach aus einem der verbleibenden Katheter (siehe II.4.2.) Blutproben entnommen. Dabei untersuchte man folgenden Blutparameter: Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten-, Erythrozyten-, Thrombozytenzahl, Harnstoff, Kreatinin, Chlor, Natrium, Kalium, Kalzium, Gesamt-Protein, γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT), Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinkinase, α -Amylase, Lipase und Laktat (143).

7 Tage nach der Operation schläfernte man die Tiere mit Pentobarbital (Narcoren^R) ein und entnahm Gewebsproben zur histologischen Untersuchung. Tieren, die vor dem 7.Tag starben oder wegen schlechten Allgemeinbefindens eingeschläfert werden mußten, wurden ebenfalls Gewebsproben zur mikroskopischen Begutachtung entnommen (siehe III.).

II.6. Postoperative Versorgung

Die Schweine wurden nach der Operation in Einzelboxen gebracht, extubiert und mit 500ml 5% Glucoselösung und 6ml Akrinor^R (Cafedrin-HCl/ Theodrenalin-HCl) langsam i.v. infundiert. Sie erhielten außerdem 2x2ml Tagamet^R (2x200 mg Cimetidin), einen H₂-Rezeptoren-Blocker, dessen sekretionshemmende Wirkung als Prophylaxe und Therapie bei Schleimhautulzerationen des Magens und Duodenums eingesetzt wird.

Im Falle einer Darmatonie applizierte man den Tieren Ubretid^R (Distigminbromid, Dosis je nach Bedarf 0,1-0,5ml) um einer völligen Darmparalyse vorzubeugen. Zur Injektionsprophylaxe wurden am 1., 3. und 5. Tag p.o. 10ml/30 kg KGW Tardomyocel^R i.m. verabreicht.

Am 1. und 2. postoperativen Tag bestand die Fütterung aus Fresubin^R (bis 2000ml) und H₂O ad libitum, ab dem 3. Tag wurde in zunehmenden Portionen auf das handelsübliche Trockenfutter (Feldmochinger Kraftfutter, Einmastkorn, Dr.Zentz) umgestellt.

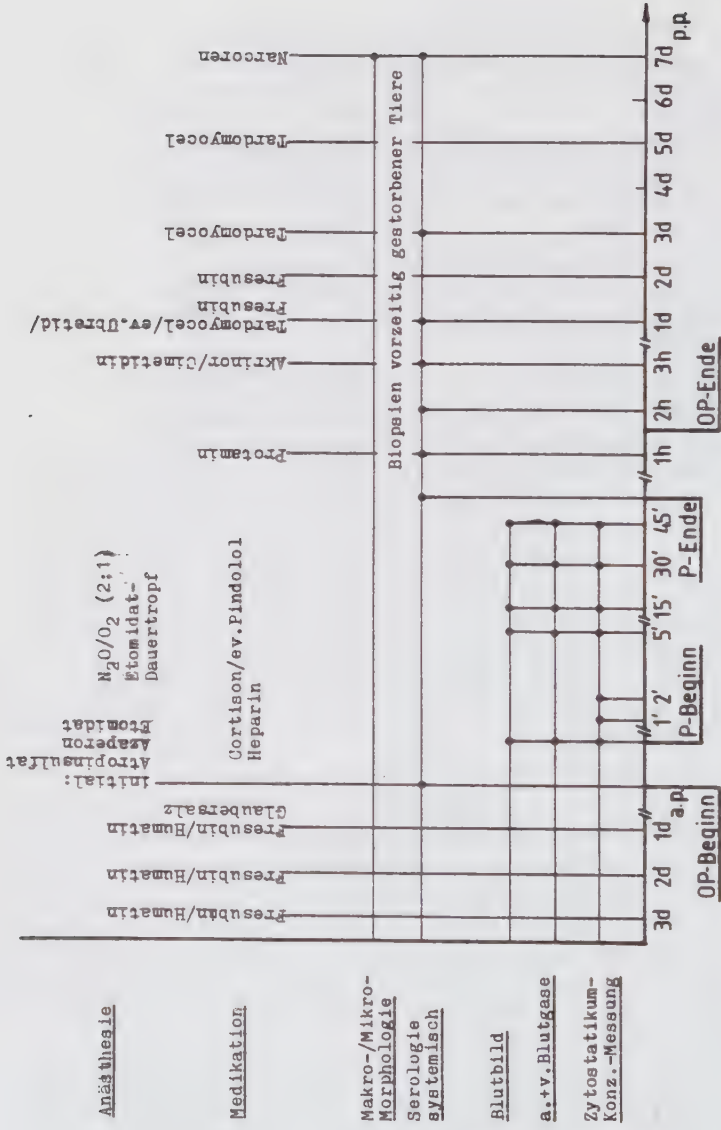


Abb. 9 : Versuchsablauf

III. Makro- und Mikromorphologische Untersuchungen

III.1. Makromorphologie

Zur Erhebung der makromorphologischen Befunde erfolgte eine vollständige Sektion der Schweine mit besonderem Augenmerk auf die perfundierten Gewebe sowie Nieren und Kreislauforgane. Der Sektionszeitpunkt wurde für die überlebenden Tiere auf den 7. Tag p.o. festgelegt. Tiere, die während oder nach der Operation starben oder vor dem 7.Tag eingeschläfert werden mußten, wurden ebenfalls nach o.g. Aspekten untersucht. Als Richtlinien für die Sektion dienten die Kriterien der Allgemeinen und Speziellen Tierpathologie (45,64, 140,157), wobei den Organen der Bauch-, Becken- und Brusthöhle besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

III.2. Mikromorphologie

III.2.1. Gewebeproben

Im Anschluß an die Sektion erfolgte die sofortige Probenentnahme folgender Gewebe:

1. Magen (große Kurvatur)
2. Dünndarm: Duodenum
Jejunum
Ileum
3. Dickdarm: Colon ascendens
4. Leber
5. Milz
6. Pankreas
7. Lymphknoten: Lnn. hepatici
Lnn. jejunaes
8. bei auffälligem Sektionsbefund zusätzlich:
 1. - 7.
Niere
Herz
Lunge

II.2.2. Histologische Technik

Die Gewebeproben wurden sofort in 6%igem Formalin fixiert, wobei von der Leber eine 2. Probe zur Glykogenfärbung in Lison-Vokaer'sche Lösung kam.

Zur Paraffineinbettung (Paraplast, Fa. Shandon) erfolgte die Vorbereitung der Proben in der Histocinette PSI (Pool of Scientific Instruments, ltd. Basel Schweiz). Die eingebetteten Proben wurden mit dem Serienschneidmikrotom (Fa. Jung, Typ 1130) bei 5 μ m Schnittdicke und mit dem Gefriermikrotom (Fa. Leitz) bei 10 μ m Schnittdicke geschnitten und in üblicher Weise auf den Objektträgern fixiert.

Folgende Färbungen wurden vorgenommen:

1. Hämalaun-Eosin nach Mayer (HE)
2. Elastica-van-Gieson (EvG)
3. Elastica-Ladewig (ELwG)
4. Sudan IV. (Fettfärbung : Leber)
5. PAS-Reaktion nach Hotchkiss und McManus
(Glykogenfärbung : Leber)
(33,134,163)

Zum Vergleich wurden analoge Gewebeproben von 5 unbehandelten, gesunden Kontrolltieren gleicher Rasse und Gewichtsklasse herangezogen. Die histologische Technik erfolgte nach o.g. Gesichtspunkten.

IV. Ergebnisse

IV.1. Anzahl und Überlebensquote der Versuchstiere

Insgesamt wurden 30 Tiere perfundiert, 16 Tiere in Gruppe I (ohne Zytostatikum-Applikation) und 14 Tiere in Gruppe II (mit 30mg FUDR-Applikation). 7 Tage p.o. R schlälerte man die Überlebenden Tiere mit Narcoren (1.v.) ein und entnahm, nach einer ausführlich dokumentierten Sektion, Gewebeproben der unter III.2.1. erwähnten Organe. Bei Tieren, die vor dem 7.Tag starben oder eingeschläfert werden mußten, verfuhr man in gleicher Weise.

Überblick über Anzahl und Überlebensquoten der perfundierten Tiere.

Gesamtzahl n = 30

Versuchsgruppe I: Perfusion ohne FUDR, n = 16

Gruppe	Überlebenszeitraum	Anzahl d. Tiere	Überlebensquote (%)	Nr. d. Tiere
I A	7 Tage p.p.	5	31,3	294,312,316 337,344
I B ₁	2 Tage p.p.	—	—	—
I B ₂	1 Tag p.p.	—	—	—
I B ₃	3 Std. p.p.	2	12,5	345,471
I B ₄	2 Std. p.p.	—	—	—
I B ₅	1 Std. p.p.	3	18,7	275,330,341
I C	Tod intra o.	6	37,5	272,286,289, 391,320,324

Abb. 10

Versuchsgruppe II: Perfusion mit 30mg FOLR, n = 14

Gruppe	Überlebens- zeitraum	Anzahl d. Tiere	Überlebens- quote (%)	Nr. d. Tiere
II A	7 Tage p.p.	5	35,7	370,406,408, 422,446
II B ₁	2 Tage p.p.	1	7,1	428
II B ₂	1 Tag p.p.	2	14,3	453,467
II B ₃	3 Std. p.p.	3	21,5	352,353,432
II B ₄	2 Std. p.p.	2	14,3	416,427
II B ₅	1 Std. p.p.			
II C	Tod intra o.	1	7,1	478

Abb. 11

Versuchsgruppe III: Kontrolltiere ohne Perfusion, n = 5

Tiere Nr.: 280, 285, 287, 290, 291

IV.2. Sektionsbefunde

Im folgenden werden jeweils nur die auffälligen bzw. veränderten Organ- bzw. Gewebefunde aufgeführt. Nicht erwähnte Organe bzw. Gewebe wurden bei der Sektion als nicht verändert (o.b.B.) gewertet.

Bei allen Tieren der Gruppen I A und II A sowie den euthanasierten Tieren der anderen Gruppen wurden tödungsbedingte Lungenödeme und -emphyseme gefunden, die nicht bei jedem Befund einzeln angegeben werden.

IV.2.1. Gruppe I : Perfusion ohne FUDR-Applikation

IV.2.1.1. Gruppe I A: Überlebenszeit 7 Tage p.p.

(Tiere Nr.: 294, 312, 316, 337, 344)

1. Tier Nr. 294: 33kg ♀, OP-Datum: 12.7.83

Im Narbenbereich fielen Adhäsionen des Jejunums mit dem Peritonäum auf, der gesamte übrige Darm erschien unverändert.

Auf der Leberoberfläche und den Schnittflächen wurden einige milchig-weiße, zentral homogene und peripher netzförmig konfigurierte Flecken (milk spots) gefunden. Die Milz zeigte stumpfe Ränder sowie im Schnitt starke Blutfülle.

Die Oberfläche des Pankreas war mit dem Mesenterium verklebt, beim Lösen der Adhäsionen zeigte sich eine geringgradige Hyperämie des Pankreaskörpers, im Schnitt ergab sich kein besonderen Befund.

2. Tier Nr. 312: 30kg ♂, OP-Datum: 30.8.84

Am Jejunum wurden einige Fibrinauflagerungen sowie Adhäsionen mit dem Peritonäum im Narbenbereich gefunden. Leberoberfläche und Schnitt waren unauffällig, der Lobus

sinister lateralis nach kranial umgeklappt, seine Visceralfläche mit der seitlichen Bauchwand verklebt. Die Oberfläche der Milz wies einen anämischen Infarkt auf, der im Schnitt weiter verfolgt werden konnte. Das Pankreas zeigte geringgradige Verklebungen mit dem großen Netz und leichte Hyperämie, erwies sich im Schnitt jedoch als unverändert.

3. Tier Nr. 316: 31kg ♀, OP-Datum: 6.9.83
+

Alle besichtigten Organe waren o.b.B.

4. Tier Nr. 337: 26kg ♀, OP-Datum: 4.10.83
+

Aus dem Abdomen wurden ca. 200 ml rötliche, klare Flüssigkeit mit einigen Fibrinfäden entnommen. Auf allen abdominalen Organen waren fibrinöse Auflagerungen sichtbar, die Farbe des Peritonäums fleckig gerötet.

Colon, Caecum und Magen waren frei von Verklebungen, während zum Teil erhebliche Adhäsionen des Jejunums mit der Harnblase, dem Uterus und dem Peritonäum im Narbenbereich vorlagen. Ebenso zeigte das Netz mit o.g. Geweben Verklebungen.

An der Leber fielen außer den bereits erwähnten Fibrinauflagerungen Verklebungen im Bereich der Kanülierungsstellen bzw. der Gefäßnähte auf, sonst erschien das Organ unverändert.

Die Milz zeigte stumpfe Ränder, schien leicht vergrößert, und im Schnitt trat die weiße Pulpa deutlich hervor.

5. Tier Nr. 344: 30kg ♀, OP-Datum: 25.10.83
+

Die Facies diaphragmatica der Leber wies im Bereich der V.cava caudalis und des Ligamentum coronarium geringgradige Verklebungen mit dem Diaphragma auf. Der Lobus sinister lateralis war nach kranial umgeklappt, ansonsten das gesamte Organ o.b.B..

IV.2.1.2. Gruppe I B₃: Überlebenszeit 3 Std. p.p.

(Tiere Nr.: 345, 471)

1. Tier Nr. 345: 35kg ♂, OP-Datum: 8.11.83

Das Tier starb ca. 3 Stunden p.p.. Als Todesursache stellte sich eine massive Blutung ins Abdomen, bedingt durch eine Nahtinsuffizienz der V.cava caudalis heraus (Herz-Kreislauf-Versagen aufgrund Volumenmangels). Aus dem Abdomen wurden ca. 1,8l Blut entnommen.

Die gesamte Darmmuskulatur erschien dunkel-braungrau verfärbt, teilweise waren petechiale Blutungen (v.a. am Colon) zu sehen. Die Darmschleimhaut erwies sich als stark hyperämisiert, ebenso die Magenschleimhaut, in welcher außerdem einige hämorrhagische Erosionen im Bereich der großen Kurvatur gefunden wurden.

Der Lobus sinister lateralis der Leber war nach kranial geklappt, die Farbe der Leber sehr hell, sonst das Organ jedoch unauffällig.

Die Milz zeigte stumpfe Ränder und im Schnitt auffällige Blutfülle.

Das Pankreas wies sulzig-ödematöse Verdickungen sowie zahlreiche hämorrhagische Bezirke auf. Auf der Schnittfläche zeigten sich ebenfalls hämorrhagisch-ödematöse Areale.

Die Nieren waren von blasser Farbe, im Schnitt aber unverändert.

Alle Lymphknoten des Intestinalbereichs zeigten blutige Infiltrationen und Vergrößerung.

An allen Lungenlappen fielen zahlreiche Atelektasen und fleckige Marmorierung auf.

2. Tier Nr. 471: 26kg ♂, OP-Datum: 15.5.84

Das Tier wurde 3 Std. p.p. eingeschläfert, da während der Operation eine Darmischämiezeit von 1 1/2 Stunden auftrat und das schlechte Allgemeinbefinden sowie eine völlige Darmatonie auf eine irreversible Darmschädigung schließen ließen.

Das gesamte Jejunum war dunkel braun-grau verfärbt. Die Dünndarmschleimhaut zeigte massive subendotheliale und Diapedesisblutungen. Die Magenschleimhaut wies einige großflächige hämorrhagische Areale und insgesamt Ödematisierung auf.

Das Pankreas erschien sulzig-ödematös verdickt und hatte (auch im Schnitt) zahlreiche hämorrhagisch-ödematöse Bezirke.

Alle Intestinallymphknoten waren blutig infiltriert.

IV.2.1.3. Gruppe I B₅: Überlebenszeit 1 Std. p.p.

(Tiere Nr.: 275, 330, 341)

1. Tier Nr. 275: 30kg ♀, OP-Datum: 14.6.83

Bereits intraoperativ fiel eine starke Hyperämisierung der gesamten Haut (v.a. Kopf, Ohren, Extremitäten) auf. Der gesamte Dick- und Dünndarm sowie der Magen wiesen bei der Sektion subseröse, petechiale Blutungen auf. Die Schleimhaut des Magens und Duodenums zeigte Diapedesisblutungen.

Leber, Milz und Nieren waren von heller Farbe, sonst jedoch unverändert.

Alle Lymphknoten des Intestinalbereiches waren blutig infiltriert und sulzig-ödematös.

Die Lunge zeigte ein erhebliches Ödem und Randemphysem.

Am Herzen waren epikardial und endokardial petechiale Blutungen (v.a. Herzohren und Ventrikel) auffällig.

2. Tier Nr. 330: 29kg ♀, OP-Datum: 27.9.83

Das gesamte Jejunum war dunkel braun-grau verfärbt. Die Dünndarmschleimhaut zeigte massive Hämorrhagien. Die Magenschleimhaut wies einige großflächige hämorrhagische Bezirke und Ödematisierung v.a. im Bereich der großen Kurvatur auf.

Leber und Milz zeigten stumpfe Ränder und im Schnitt auffällige Blutfülle.

Alle Darmlymphknoten waren blutig infiltriert.

Die Lunge wies ein mittelgradiges Lungenödem und -emphysem auf.

3. Tier Nr. 341: 22kg ♀, OP-Datum: 11.10.83

Intraoperativ konnte eine nur unvollständige Perfusion des Gastrointestinaltraktes erfolgen, da die A. mesenterica cranialis einen zu kleinen Durchmesser für die Kanülierung hatte. Die Darmischämiezeit betrug ca. $2\frac{1}{2}$ Stunden. (Betunde siehe Tier Nr. 330)

IV.2.1.4. Gruppe I C: Tod intra operationem

(Tiere Nr.: 272, 286, 289, 391,
320, 324)

1. Tier Nr. 272: 32kg ♂, OP-Datum: 31.5.83

Todesursache: Luftembolie bei der Kanülierung der
V.cava caudalis (vor Perfusions-
beginn)

Am Herzen waren luftembolisierte Coronargefäße sowie
eine massive Ventrikelembolie (Luftbläschen) auffällig.

2. Tier Nr. 286: 24kg ♀, OP-Datum: 28.6.83

Die Gefäßdurchmesser erwiesen sich als für die
Kanülierung zu gering, eine suffiziente Gefäßrekon-
struktion war nicht möglich. Das Tier wurde intra o.
eingeschläfert. Alle vorliegenden Organe waren o.b.B..

3. Tier Nr. 289: 33kg ♂, OP-Datum: 5.7.83

Nach erfolgter Perfusion trat eine irreversible Darm-
schädigung aufgrund 2-stündiger Darmischämiezeit (post
perfusionem) und völlige Ischämie des Magens auf, da bei
Gefäßrekonstruktion massive Blutverluste entstanden und
die A.coeliaca nach der Gefäßnaht nicht mehr durchgängig
war.

4. Tier Nr. 391: 29kg ♀, OP-Datum: 21.7.83

Todesursache: Nicht rekonstruierbare Gefäße, nach
der Perfusion eingeschläfert.

Alle vorliegenden Organe waren o.b.B..

5. Tier Nr. 320: 30kg ♀, OP-Datum: 13.9.83

Todesursache: Anaphylaktischer Schock

Der gesamte Gastrointestinaltrakt wies diffuse pete-
chiale Blutungen (subserös und subendothelial) auf.
Leber und Milz waren unauffällig. Es fand sich ein

massives Lungenödem und Randemphysem.

6. Tier Nr. 324: 30kg ♂, OP-Datum: 20.9.83

Todesursache: Luftembolie nach Perfusion bei
Rekonstruktion der V.cava caudalis.

Bei der Sektion erschienen alle Organe des Abdomens
o.b.B.. Am Herzen waren luftembolisierte Gefäße sowie
eine massive Ventrikelenbolie (Luftbläschen) auffällig.

IV.2.2. Gruppe II: Perfusion mit 30 mg FUDR

IV.2.2.1. Gruppe II A: Überlebenszeit 7 Tage p.p.

(Tiere Nr.: 370, 406, 408, 422, 446)

1. Tier Nr. 370: 26kg ♀, OP-Datum: 13.12.83

Aus dem eröffneten Abdomen wurden ca. 200 ml klare, bernsteinfarbene Flüssigkeit entnommen.

Die Oberflächen der Organe des Abdomens erschienen unauffällig, lediglich im Bereich der Operationsnarbe konnten leichte Verklebungen des Jejunums mit dem Peritonäum gefunden werden.

Die Schleimhaut des Magens wies hämorrhagische Bezirke und Erosionen auf, welche sich bis ins Duodenum erstreckten. Jejunum und folgende Darmabschnitte waren o.b.B.

Das Pankreas zeigte eine geringgradige Hyperämie, erwies sich im Schnitt jedoch unverändert.

Am Herz waren endokardiale Blutungen in beiden Ventrikeln auffällig.

2. Tier Nr. 406: 26kg ♂, OP-Datum: 17.1.84

In der Bauchhöhle wurden ca. 150 ml klare, leicht rötliche Flüssigkeit entnommen.

Die Magenschleimhaut zeigte hyperämische Bereiche, ansonsten waren Magen und Darm unauffällig.

Der Lobus dexter lateralis der Leber war nach kranial umgeklappt und mit seiner Viszeralfläche großflächig mit der seitlichen Bauchwand verklebt.

3. Tier Nr. 408: 28kg ♀, OP-Datum: 24.1.84

Aus dem Abdomen wurden ca. 200 ml klare Flüssigkeit entnommen.

Die Facies diaphragmatica der Leber wies seitlich großflächige Verklebungen mit dem Peritonäum auf.

4. Tier Nr. 422: 26kg ♂, OP-Datum: 14.2.84

Außer leichten Adhäsionen des Jejunums mit dem Peritonäum im Narbenbereich und einer diffusen Hyperämie des Pankreas erschienen alle Organe unauffällig.

5. Tier Nr. 446: 30kg ♂, OP-Datum: 3.4.84

Es konnten geringgradige Adhäsionen des Jejunums mit dem Peritonäum im Narbenbereich gefunden werden.

IV.2.2.2. Gruppe II B₁: Überlebenszeit 2 Tage p.p.

(Tier Nr.: 428)

1. Tier Nr. 428: 31kg ♂, OP-Datum: 28.2.84

Das Tier war zum Sektionszeitpunkt bereits ca. 8 Stunden tot. Als Todesursache stellte sich eine einschnürende Wicklung des großen Netzes um das Colon ascendens in dessen 1. Drittel und infolgedessen ein Strangulationsileus heraus. Proximal dieser Strangulationsstelle kam es zur hämorrhagische Infarzierung der kranialen Dünndarmabschnitte mit blauroter Verfärbung und Schleimhautnekrosen. Die Schleimhaut von Duodenum und Magen wies bei sonst unauffälligen Wandbefunden verstreute hämorrhagische Erosionen auf. Zwischen den einzelnen Organen des Abdomens fanden sich großflächige Verklebungen.

Die Leber fiel durch gelblich-bräunliche Verfärbung und brüchige Konsistenz auf.

Das Pankreas war diffus gerötet und ödematisiert, im Schnitt sah man gelblich-weiße Bezirke.

Die Lunge zeigte eine bunte Marmorierung der Spitzenlappen mit zahlreichen Bezirken roter Hepatisation.

IV.2.2.3. Gruppe II B₂: Überlebenszeit 1 Tag p.p.

(Tiere Nr.: 453, 467)

1. Tier Nr. 453: 26kg ♀, OP-Datum: 17.4.84

Das Tier mußte wegen schlechten Allgemeinbefindens und stark aufgegaßtem Abdomen einen Tag p.p. eingeschläfert werden. Sämtliche Darmabschnitte sowie der Magen waren gebläht, die Oberflächen jedoch unauffällig.

Die Schleimhaut des Magens wies hyperämische und hämorrhagische Zonen im Bereich der großen Krümmung auf.

Die Ränder der Leber waren stumpf, im Schnitt floß vermehrt Blut ab. Subserös wurden auf dem Lobus sinister lateralis 2 hämorrhagische Areale (3cm Ø) gefunden. Das Pankreas zeigte diffuse Rötung, war im Schnitt jedoch unauffällig.

Der linke Ventrikel des Herzens wies endokardiale, petechiale Blutungen auf.

2. Tier Nr. 467: 28kg ♂, OP-Datum: 8.5.64

Intraoperativ war es aufgrund 2-stündiger Ischämiezeit zu irreversibler Schädigung des Jejunums gekommen. Obwohl der Versuch einer Teilresektion unternommen wurde, mußte das Tier wegen schlechten Allgemeinbefindens und völliger Darmatonie 1 Tag p.p. eingeschläfert werden.

Sämtliche Darmabschnitte sowie der Magen waren stark aufgegaßt und braungrau verfärbt. Die gesamte Schleimhaut zeigte diffuse Hyperämie, Hämorrhagien sowie Erosionen.

Die Leber wies stumpfe Ränder auf, im Schnitt floß vermehrt Blut ab.

Das Pankreas zeigte sich sowohl an der Oberfläche als auch im Schnitt sulzig-gerötet und ödematisiert.

IV.2.2.4. Gruppe II B₃: Überlebenszeit 3 Stunden p.p.

(Tiere Nr.: 352, 353, 432)

1. Tier Nr. 352: 31kg ♀, OP-Datum: 22.11.83

Intraoperativ fiel eine extreme Hyperämie der gesamten Haut, besonders der Ohren und Extremitäten auf.

Der gesamte Dick- und Dünndarm wies bei der Sektion subseröse, petechiale Blutungen auf. Die Schleimhaut von Magen und Duodenum zeigte diffuse Hämorrhagien und Erosionen. Im Jejunum kam es zu Diapedesisblutung, das Lumen war mit blutigen Massen gefüllt. Die Schleimhaut des Colons erwies sich als unverändert.

Die Ränder der Leber waren stumpf, im Schnitt floß vermehrt Blut ab.

Das Pankreas wies sulzig-ödematöse Verdickungen auf, sowie einige hämorrhagische Bezirke. Im Schnitt bestätigten sich diese Befunde.

Das Herz zeigte zahlreiche subepikardiale petechiale Blutungen, im linken Ventrikel fielen massive endokardiale Blutungen auf.

Die Lungenlappen waren zu $\frac{2}{3}$ im Sinne einer roten Hepatisation verändert, das restliche Lungengewebe durch ein massives Ödem und Emphysem gekennzeichnet.

2. Tier Nr. 353: 30kg ♂, OP-Datum: 29.11.84

Bei der äußeren Besichtigung fiel eine Sickerblutung aus allen Hautnähten auf. Aus dem Abdomen konnten ca. 1,8l Blut entnommen werden, welches erst ca. 45 Minuten nach Eröffnung des Abdomens gerann.

Unter dem Peritonäum zeigten sich großflächige Sugillationsblutungen. Die Magenschleimhaut wies im Bereich der großen Kurvatur Erosionen auf. In der Darmschleimhaut zeigten sich vereinzelt petechiale Blutungen und geringgradige Hyperämie.

Sämtliche Darmlymphknoten waren blutig infiltriert. Die Leber wies auf der Zwerchfellseite multiple ischämische und hämorrhagische Infarkte auf. Der Lobus dexter medialis zeigte diaphragmaseitig ca. 0,5 cm unterhalb der Austrittsstelle der V.cava caudalis einen ca. 2 cm langen und 1cm tiefen Riß ins Leberparenchym.

Die Milz war von dunkelroter Farbe und stark hyperämisch.

Das Pankreas zeigte diffuse Rötung und Ödematisierung. Am Herzen fielen großflächige endokardiale Blutungen des linken Ventrikels auf.

Außerdem fand sich ein geringgradiges Lungenödem und -emphysem.

3. Tier Nr. 432: 29kg ♂, OP-Datum: 2.3.84

Alle Organbefunde des Abdomens waren unauffällig.

Bei der Untersuchung der Brusthöhle wurde sowohl ein beidseitiger Pneumo- als auch Hämothorax gefunden. Es konnten aus dem Thorax insgesamt ca. 300 ml Blut entnommen werden, welches erst ca. 30 Minuten nach der Eröffnung gerann.

Die V.cava caudalis erwies sich an ihrer temporären Ligierungsstelle (intrathorakal) verletzt und nicht ausreichend versorgt. Außerdem war der intraoperativ hergestellte Pneumothorax nicht ausreichend behoben worden.

IV.2.2.5. Gruppe II B₄: Überlebenszeit 2 Stunden p.p.

(Tiere Nr.: 416, 427)

1. Tier Nr. 416: 27kg ♀, OP-Datum: 31.1.84

Alle Organe zeigten Anzeichen eines akuten Herz-Kreislauf-Versagens, d.h. es bestand ein Lungenödem, Stauungshyperämien in den Parenchymen und der Körperperipherie, Magenschleimhautblutungen und Erosionen. Das Pankreas zeigte diffuse Rötung und sulzige Ödematisierung. Das Herz wies leichte Hyperämie und streifige Zeichnung des Myokards mit flächenhafter Blutung im Bereich des Papillarmuskels auf.

2. Tier Nr. 427: 30kg ♂, OP-Datum: 21.2.84

Organbefunde wie bei Tier Nr. 416, zusätzlich war jedoch ein massives Lungenemphysem auffällig.

IV.2.2.6. Gruppe II C: Tod intra operationem

(Tier Nr. 478)

1. Tier Nr. 478: 26kg ♂, OP-Datum: 29.5.84

Das Tier wurde nach der Perfusion aufgrund einer vollständigen Ischämie des Magens, infolge irreparabler Schädigung der A.gastroepiploica, eingeschlachtet. Das Pankreas zeigte diffuse Rötung und sulzige Ödematisierung. Die übrigen Organe erwiesen sich o.b.B..

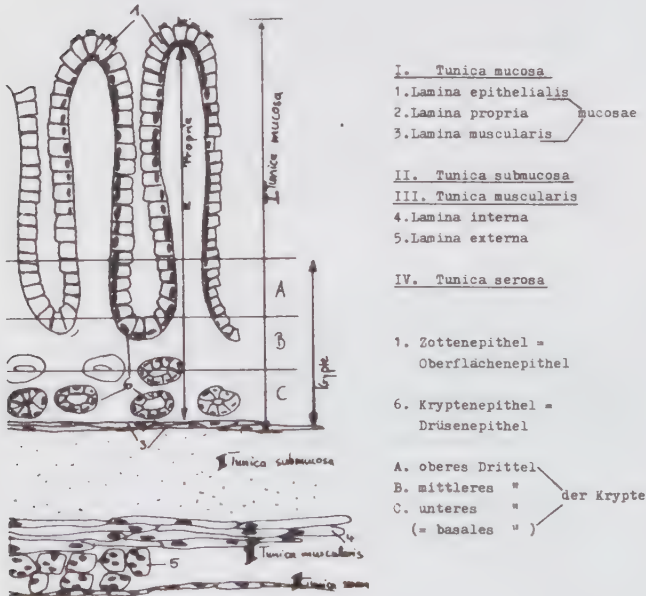
IV.3. Histopathologische Befunde

Im folgenden werden nur die histologisch auffälligen bzw. veränderten Befunde der untersuchten Gewebe detailliert beschrieben. Nicht erwähnte Gewebs- und Zellstrukturen wurden bei der histopathologischen Befunderhebung als physiologisch (o.b.B.) gewertet.

Bei den untersuchten Lungenbiopsien wurden die Befunde des tötungsbedingten Emphysems und Ödems bestätigt.

Ebenso konnten die Sektionsbefunde im Falle der Luftembolie histologisch verifiziert werden. Die untersuchten Nierengewebe zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Schematisierter Wandaufbau des Dünndarms zum allgemeinen Verständnis der histologischen Befunderhebung:



IV.3.1. Gruppe I : Perfusion ohne FUDR-Applikation

IV.3.1.1. Gruppe I A: Überlebenszeit 7 Tage p.p.

(Tiere Nr.: 294, 312, 316, 337, 344)

1. Magen

Tier Nr. 294:

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten und weist im Bereich der Foveolae gastricae einige Mitosen auf. Subepithelial sind hämorrhagische Bezirke sowie Gefäßhyperämie zu finden, jedoch keine Hinweise auf Thrombenbildung zu verzeichnen.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 312:

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten, im Bereich der Foveolae gastricae findet sich gesteigerte Mitoseaktivität. Subepithelial fallen großflächige hämorrhagische Bezirke auf.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 316, 337:

Tunica mucosa, submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 344:

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. Subepithelial sind großflächige hämorrhagische Bezirke, jedoch keine Thrombenbildung zu finden.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 294:

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. Vereinzelt fallen Zottenfusionen und -verkürzungen auf. Ansonsten sind alle Schichten o.b.B..

Tier Nr. 312, 316, 337, 344:

Sämtliche Gewebeschichten des Duodenums sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 294:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, die Lamina epithelialis mucosae weist keine Veränderungen auf. Das gesamte Gewebe ist o.b.B..

Tier Nr. 312:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, das Epithel erhalten. Vereinzelt finden sich subepithelial hämorrhagische Bezirke. Die Gefäßwände sind o.b.B., es können keine Thromben gefunden werden.

Tier Nr. 316:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. Es findet sich eine massive subepitheliale Hyperämie und Hämorrhagie vor allem in den Zottenspitzen. In der Lamina propria mucosae sowie der Tunica submucosa fällt eine massive Infiltration durch Zellen des MPS (Monozytäres Phagozyten-System) auf. Thrombenbildung ist nicht zu verzeichnen.

Tier Nr. 337:

Zottenlänge und -ausprägung sind o.b.B., das Epithel durchgehend erhalten. Subepithelial finden sich vor allem in den Zottenspitzen hyperämisierte Gefäße und

hämorrhagische Bezirke. Sowohl in der Lamina propria mucosae als auch der Tunica submucosa fällt eine massive Infiltration durch Zellen des MPS auf. Alle Gefäße der Tunica submucosa sind hyperämisiert, sonst jedoch o.b.B..

Tier Nr. 344:

Alle Gewebeschichten des Jejunums sind o.b.B..

4. Colon

Tier Nr. 294, 312:

Alle Gewebeschichten des Colons sind o.b.B..

Tier Nr. 316:

In der Lamina propria mucosae sind vereinzelt Nester extravasaler Erythrozytenansammlungen zu finden, sonst jedoch keine Veränderung zu beobachten.

Tier Nr. 337:

Abgesehen von einer Hyperämisierung der Gefäße von Tunica mucosa und submucosa ist das Gewebe o.b.B..

Tier Nr. 344:

Das Gewebe ist abgesehen von lokalen Infiltrationen durch Zellen des MPS in der Lamina propria mucosae o.b.B..

5. Leber

Tier Nr. 294, 312:

Die Hepatozyten weisen eine gleichmäßige feinwabige Zytoplasmastruktur (HE-Färbung) auf. Die Zellkerne sind unverändert. Vereinzelt finden sich lokale Infiltrationen durch Zellen des MPS.

Die Zytoplasmastruktur wird durch Glykogenspeicherung hervorgerufen (PAS-Färbung positiv, HS-Färbung negativ).

Tier Nr. 316, 337, 344:

Das untersuchte Lebergewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

6. Milz

Tier Nr. 294, 312, 316, 337, 344:

Das untersuchte Milzgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

7. Pankreas

Tier Nr. 294, 312, 316, 337, 344:

Das untersuchte Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

8. Lymphknoten

Tier Nr. 294, 312, 316, 337, 344:

Das untersuchte Lymphknotengewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IV.3.1.2. Gruppe I B₃: Überlebenszeit 3 Std. p.p.

(Tiere Nr.: 345, 471)

1. Magen

Tier Nr. 345:

Das Oberflächenepithel ist zerstört, das nekrotische Gewebe liegt der Propria auf. Die Propria zeigt im oberen Drittel großflächige Hämorrhagie und Zellnekrosen, während die mittlere und basale Drüsenschicht, ebenso wie die Lamina muscularis mucosae, unverändert erscheinen. In der Propria und Submucosa ist eine vermehrte Infiltration durch Zellen des MPS auffällig. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 471:

Das Oberflächenepithel ist zerstört, das nekrotische Gewebe liegt der Propria auf. Die Propria weist in ihrem oberen Drittel massive Hämorrhagie und Zellnekrosen sowie in ihrer ganzen Breite stark hyperämisierte Venolen und Kapillaren, bei unveränderten Gefäßwänden, auf. Mittlere und basale Drüsenschicht der Propria sowie Lamina muscularis mucosae erscheinen unverändert. Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 345:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, das Zottenepithel vollständig abgelöst. Die gesamte Propria weist in ihrem oberen Drittel massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf, die sich zum Teil auf die basale Drüsenschicht ausdehnen. Die Lamina muscularis mucosae ist durchgehend erhalten.

Die Tunica submucosa ist ödematös aufgelockert und zeigt stark hyperämisierte Venolen und Kapillaren, bei unveränderten Gefäßwänden. Hinweise auf Thrombenbildung werden nicht beobachtet.

Tier Nr. 471:

Zum großen Teil sind Zottenspitzen, aber auch ganze Zotten nekrotisch verändert. In erhaltenen Zotten fallen massive Hämorrhagie, Zelluntergang und Infiltration durch Zellen des MPS auf. Das Zottenepithel ist vollständig abgehoben. Die basale Drüsenschicht der Propria erscheint, ebenso wie die Lamina muscularis mucosae, unverändert, während in der Oberfläche und Mitte die Drüsen zum Teil reduziert sind.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 345:

Die Zottenspitzen, aber auch ganze Zotten sind zum Teil nekrotisch verändert, das Zottenepithel vollständig abgelöst. Im oberen Propriadrittel fallen massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf, während die basale Kryptenschicht unverändert erscheint.

Die Tunica submucosa zeigt Ödematisierung und starke Hyperämisierung bei unveränderten Gefäßwänden.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 471:

Der histologische Befund der Mucosa entspricht Tier Nr. 345. Zusätzlich ist eine massive Infiltration der Propria und Submucosa durch Zellen des MPS auffällig.

Tunica submucosa und muscularis weisen eine starke Hyperämisierung der Gefäße, bei unveränderten Gefäßwänden, auf.

Die Tunica serosa ist o.b.B..

4. Ileum

Tier Nr. 345:

Zotten und Lamina epithelialis mucosae sind vollständig erhalten. Die Propria und Submucosa weisen Infiltrationen durch Zellen des MPS auf. Die Submucosa ist ödematös

aufgelockert, Tunica muscularis und serosa o.b.B..

5. Colon

Tier Nr. 345:

Die Propria ist vollständig erhalten, das Oberflächenepithel lediglich in einigen Bezirken abgelöst. Subepithelial fallen hämorrhagische Bereiche und Infiltration durch Zellen des MPS auf. Die Venolen und Kapillaren sind bei unveränderten Gefäßwänden hyperämisiert, die Submucosa ödematös aufgelockert. Die Epithelien der Kryptenhälsen weisen im oberen Drittel Degenerationserscheinungen auf.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 471:

Das gesamte Oberflächenepithel ist abgehoben. Die Drüsenepithelien des oberen Dittels weisen degenerative Veränderungen auf, die Drüsen sind in einigen Bereichen gänzlich geschwunden. In der Propria sind hämorrhagische Bezirke, Gefäßhyperämisierung und massive Überschwemmung mit Zellen des MPS zu finden.

Die Gefäße der Submucosa sind erweitert und blutgefüllt. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

6. Leber

Tier Nr. 345, 471:

Die Zentralvenen und Sinuskapillaren sind deutlich erweitert und blutgefüllt, ebenso die Venen im interlobulären Gewebe. Zentrolobulär treten vereinzelt Abkugelung der Hepatozyten und Kernwandhyperchromatose auf. Außerdem fällt hier eine wabige Struktur des Zytoplasmas und lokale Infiltrationen durch Zellen des MPS auf. Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) werden nicht gefunden.

7. Milz

Tier Nr. 345, 471:

Auffällig ist eine massive Blutfülle des Milzgewebes, die übrigen histologischen Befunde zeigen keine pathologische Veränderung.

8. Pankreas

Tier Nr. 345, 471:

Das Interstitium weist ödematöse Auflockerung und hämorrhagische Bezirke auf. Das an das Interstitium angrenzende Drüsengewebe ist zum Teil nekrotisch verändert, in einigen Lobuli dehnt sich der Zelluntergang auf das gesamte Läppchen aus. Die Blutgefäße sind deutlich hyperämisiert.

9. Lymphknoten

Tier Nr. 345, 471:

In den Sinus der Lymphknoten fällt bei sonst unverändertem Gewebe massive Erythrozyteninfiltration auf.

IV.3.1.3. Gruppe I B₅: Überlebenszeit 1 Std. p.p.

(Tiere Nr.: 275, 330, 341)

1. Magen

Tier Nr. 275:

Das Oberflächenepithel ist nur in kleinen Bezirken erhalten. Die Propria weist subepithelial Hämorrhagie und Zellnekrosen auf. Die mittlere Drüschenschicht ist durch unterschiedliche Stadien des Zelluntergangs gekennzeichnet, während basale Bereiche sowie die Lamina muscularis mucosae unverändert erscheinen. In der Propria fällt außerdem eine massive Infiltration durch Zellen des MPS auf.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 330, 341:

Das Oberflächenepithel ist insgesamt abgelöst. Die Propria weist subepithelial massive Hämorrhagie sowie im oberen Drittel unterschiedliche Stadien des Zelluntergangs auf. Basale Kryptenschicht und Lamina muscularis mucosae erscheinen unverändert.

Propria und Submucosa sind durch deutlich erweiterte und blutgefüllte Gefäße und Infiltrationen durch Zellen des MPS gekennzeichnet.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 275, 341:

Die Zottenspitzen, aber auch zum Teil ganze Zotten sind nekrotisch verändert, das Zottenepithel vollständig abgelöst. Im oberen Propriadrittel fallen massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf, während die basale Kryptenschicht unverändert erscheint. Sowohl in Propria als auch Submucosa sind Infiltrationen durch Zellen des MPS zu finden.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 330:

Die Zotten sind zum großen Teil nur rudimentär erhalten, Die Propria weist im oberen Drittel massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf, während die Drüsen der basalen Schicht zum großen Teil unverändert erscheinen. Propria und Submucosa weisen massive Infiltration durch Zellen des MPS sowie hyperämisierte Gefäße auf. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 275, 341:

Zotten und Zottenepithel sind fast vollständig erhalten, zeigen jedoch Anzeichen einer beginnenden Degeneration. Die epithellosen Bezirke weisen Hämorrhagie und Infiltration durch Zellen des MPS auf. Die basale Drüsen-schicht der Propria erscheint unverändert. Die Submucosa ist ödematös aufgelockert. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 330:

Die Zotten sind zum großen Teil nur rudimentär erhalten, ihr Epithel vollständig abgelöst. Die Propria weist im oberen Drittel massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf. Ihre basale Drüsen-schicht erscheint, abgesehen von einer Gefäßhyperämie, unverändert. Sowohl in Propria als auch Submucosa finden sich massive Infiltrationen durch Zellen des MPS. Die Submucosa zeigt ein massive Ödem und Hyperämie. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

4. Colon

Tier Nr. 275, 330, 341:

Das Oberflächenepithel ist vollständig abgelöst. Die Epithelien der Kryptenhäuse weisen unterschiedliche Stadien der Zelldegeneration auf, welche im oberen Drittel der Krypten deutlich fortgeschrittener sind. Die Propria zeigt massive Hämorrhagie, Hyperämie und Infiltration durch Zellen des MPS. Die Submucosa ist ödematös aufgelockert, ihre Gefäße erweitert und blutgefüllt. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

5. Leber

Tier Nr. 275:

Zentrolobulär treten Abkugelung der Hepatozyten, trübe Schwellung, Kerndhyperchromatose, Kern- und Zelllysis auf. Es werden Infiltrationen durch Zellen des MPS sowie Granulozyten beobachtet.

Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) werden nicht gefunden.

Tier Nr. 330, 341:

Die Zentralvenen und Sinuskapillaren sind deutlich erweitert und blutgefüllt, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Zentrolobulär treten vereinzelt degenerative Veränderungen der Hepatozyten (Abkugelung, trübe Schwellung und Kernwandhyperchromatose) auf. Es werden Infiltrationen durch Zellen des MPS gefunden. Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) sind nicht erkennbar.

6. Milz

Tier Nr. 275, 330, 341:

Auffällig ist eine Hyperämie des Milzgewebes, die übrigen histologischen Befunde weisen auf keine Veränderung hin.

7. Pankreas

Tier Nr. 275, 330, 341:

Das untersuchte Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

8. Lymphknoten

Tier Nr. 275, 330, 341:

Die Sinus weisen massive Erythrozytenüberschwellung auf, des weiteren sind keine Hinweise auf Veränderungen erkennbar.

IV.3.1.4. Gruppe I C : Tod intra operationem

(Tiere Nr.: 272, 286, 289, 391, 320,
324)

Die histologischen Befunde der Gruppe I C entsprechen im wesentlichen den Befunden der Gruppe I B₅. Lediglich die Tiere Nr. 272 und Nr. 286 weisen keine pathologischen Veränderungen, abgesehen von der bei Tier Nr. 272 aufgetretenen Luftembolie, auf.

Tier Nr. 289, 391, 320, 324:

Die histologischen Befunde des Gastrointestinaltraktes entsprechen den Befunden der Gruppe I B₅.

Tier Nr. 324:

Zusätzlich zu den o.g.Befunden wird eine Luftembolie durch die histologische Begutachtung bestätigt.

IV.3.2. Gruppe II : Perfusion mit 30 mg FUDR

IV.3.2.1. Gruppe II A: Überlebenszeit 7 Tage p.p.

(Tiere Nr.: 370, 406, 408, 422, 446)

1. Magen

Tier Nr. 370, 406, 408, 422, 446:

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten, ebenso die Drüsenepithelien. Die Gefäße von Propria und Submucosa sind hyperämisiert, außerdem fällt in diesen Schichten eine große Anzahl an Zellen des MPS auf. In den Drüsenepithelien der Foveolae gastricae finden sich auffällig viele Mitosen.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 370:

Zottenlänge und -ausprägung zeigen ein physiologisches Bild, das Epithel ist vollständig erhalten. In den Epithelien der Lieberkühn'schen Krypten fällt gesteigerte Mitoseaktivität auf. Die Propria zeigt subepithelial hämorrhagische Bereiche und eine große Anzahl an Zellen des MPS. Insgesamt erscheint die Zahl der Glandulae intestinales reduziert, die Epithelien jedoch unverändert.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 406, 408, 422, 446:

Zottenlänge und -ausprägung zeigen ein physiologisches Bild, das Epithel ist vollständig erhalten. In den Epithelien der Lieberkühn'schen Krypten fällt gesteigerte Mitoseaktivität auf. Die Gefäße der Propria sind geweitet und blutgefüllt.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 370, 422:

Die Zotten sind auffällig verkürzt, außerdem treten zahlreiche Zottenfusionen auf. Das Zottenepithel ist vollständig erhalten, in den basalen Bereichen der Krypten finden sich auffällig viele Mitosen. Die Propria weist subepithelial Hämorrhagie, Hyperämie und massive Infiltration durch Zellen des MPS auf. Insgesamt erscheint die Anzahl der Glandulae intestinales reduziert, die Drüsenepithelien jedoch unverändert. In der Submucosa sind die Gefäße erweitert und blutgefüllt.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 406:

Zottenlänge und -ausprägung sind zum großen Teil physiologisch, vereinzelt treten Verkürzungen und Fusionen auf. Die Mucosa ist vollständig erhalten, in den basalen Bereichen der Krypten fällt gesteigerte Mitoseaktivität auf.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 408, 44b:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, vereinzelt treten Verkürzungen und Fusionen auf. Das Zottenepithel ist unverändert, subepithelial sind vereinzelt hämorrhagische Bereiche sowie hyperämisierte Gefäße zu finden.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

4. Ileum

Tier Nr. 370, 44b:

Die histologischen Befunden entsprechen den Befunden des Jejunums.

5. Colon

Tier Nr. 370:

Die Tunica mucosa erscheint insgesamt flach. Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten, in den Kryptenbereichen findet sich gesteigerte Mitoseaktivität. Die Propria weist subepithelial hämorrhagische Bezirke und Infiltration durch Zellen des MPS auf. Insgesamt ist die Anzahl der Glandulae intestinales reduziert, ihre Epithelien jedoch unverändert. Die Submucosa ist ödematös aufgelockert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 406, 408, 422, 446:

Bei allen Tieren erscheint die Mucosa relativ flach, das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. In den basalen Epithelien fällt gesteigerte Mitoseaktivität auf. Die Anzahl der Glandulae intestinales erscheint insgesamt reduziert, ihre Epithelien jedoch unverändert. Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

6. Leber

Tier Nr. 370, 406, 408, 446:

Das untersuchte Lebergewebe erscheint unverändert. Die Hepatozyten weisen eine gleichmäßige feinwabige Zytoplasmastruktur (HE-Färbung) auf. Die Zellkerne sind unverändert. Vereinzelt finden sich lokale Infiltrationen durch Zellen des MPS.

Die Struktur des Zytoplasmas wird durch Glykogeneinlagerung hervorgerufen (PAS-Färbung positiv, HS-Färbung negativ).

Tier Nr. 422:

Abgesehen von einer relativen Hyperämie entspricht das Gewebe den übrigen Befunden dieser Gruppe.

7. Milz

Tier Nr. 370, 446:

Das untersuchte Milzgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Tier Nr. 406, 408, 422:

Auffällig ist eine starke Blutfülle, die übrigen histologischen Befunde weisen auf keine pathologische Veränderung hin.

8. Pankreas

Tier Nr. 370:

Im Interstitium fallen hyperämisierte Gefäße und hämorrhagische Bezirke auf. Das übrige Pankreasgewebe ist o.b.B..

Tier Nr. 406, 408:

Das untersuchte Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Tier Nr. 422, 446:

Abgesehen von einer Hyperämie der interstitiellen Gefäße weist das untersuchte Gewebe keine pathologischen Veränderungen auf.

9. Lymphknoten

Tier Nr. 370, 406, 408, 422, 446:

Das untersuchte Lymphknotengewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IV.3.2.2. Gruppe II B₁: Überlebenszeit 2 Tage p.p.

(Tier Nr.: 428)

Tier Nr. 428:

Die Sektion und Gewebeprobenentnahme erfolgte erst 8 Stunden nach dem Tode.

1. Magen

Das Oberflächenepithel und das obere Drittel der Drüsenschicht der Propria ist vollständig zerstört (Autolyse). Der Zelldetritus liegt der Propria auf. Die Drüsenepithelien der basalen Propriazone sowie die Lamina muscularis mucosae scheinen unverändert. Die Gefäße von Propria und Submucosa sind hyperämisiert. Die Tunica muscularis weist keine Veränderung auf, die Serosa ist nicht vorhanden.

2. Duodenum

Aufgrund der autolytischen Prozesse ist lediglich die basale Drüsenschicht der Propria erhalten. Sie weist keine Veränderungen auf. Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Die Mucosa ist durch autolytische Prozesse gekennzeichnet. Vereinzelt sind Zotten und Epithelien erhalten. Subepithelial findet sich hier massive Hyperämie und Hamorrhagie, die Drüsenepithelien des basalen Drittels unverändert. Die Gefäße von T.submucosa, muscularis und serosa weisen massive Hyperämisierung auf.

4. Colon

Lumenwärts zeigt sich autolytischer Zellzerfall. Die basale Drüsenschicht der Tunica mucosa sowie submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

5. Leber

Das Lebergewebe weist zentrolobuläre Nekrosen in unterschiedlichen Stadien auf. Vereinzelt sind die Sinus der Läppchen erweitert und Blutgefüllt. (HS-Färbung negativ).

6. Milz

Das Milzgewebe zeigt massive Hyperämie. In den Follikeln und periarteriellen Scheiden besteht eine auffällige Lymphozytenverarmung.

7. Pankreas

Nur vereinzelt finden sich Läppchen intakten Pankreasgewebes. Der Großteil der Lobuli befindet sich in unterschiedlichen autolytischen Stadien.

8. Lymphknoten

Bei der Untersuchung fällt eine massive Lymphozytenverarmung der Follikel sowie Erythrozyteninfiltration der Sinus auf.

IV.3.2.3. Gruppe II B₂: Überlebenszeit 1 Tag p.p.

(Tiere Nr.: 453, 467)

1. Magen

Tier Nr. 453:

Das Oberflächenepithel ist teilweise zerstört, zum Teil erhalten. Die Propria weist subepithelial massive Hämorrhagie und Ansammlungen nekrotischen Zellmaterials auf. Der Zelluntergang der Drüsenepithelien erstreckt

sich bis in die basale Propriazone. Sowohl Drüsenendstücke als auch Hälse haben weite Lumina, die nekrotisches Zellmaterial enthalten. Die Basalbereiche der Propria und die Lamina muscularis mucosae weisen, abgesehen von einer Hyperämisierung, keine sichtbaren Veränderungen auf. Submucös findet sich ein mittelgradiges Ödem und Gefäßhyperämie.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 467:

Das Oberflächenepithel ist vollständig zerstört. Die Propria weist Anzeichen akuten Zellunterganges in allen Drüsenschichten auf. Im oberen Drittel sind massive Hämorrhagie und Ansammlungen von Zellen des MPS zu finden. Die Drüsenepithelien der Basalzone sowie die Lamina muscularis mucosae erscheinen unverändert. Die Gefäße der Submucosa sind hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 453, 467:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, das Zottenepithel erscheint unverändert. Subepithelial finden sich massive Ansammlungen von Zellen des MPS und Hämorrhagie. Die Epithelien der Drüsenhälse sind erhalten, vereinzelt treten Karyopyknosen und -lysen auf. Außerdem fällt eine gesteigerte Leukozytenmigration in die Epithelien auf.

Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 453:

Die Zotten sind auffällig verkürzt, außerdem treten zahlreiche Zottenfusionen auf. Das Epithel ist durchgehend erhalten. Subepithelial finden sich hämorrhagische Bezirke, Hyperämie und Infiltrationen durch Zellen des MPS. In den Drüsenepithelien fallen gesteigerte Leukozytenmigration und vereinzelt Karyopyknosen und -lysen auf. Die Submucosa zeigt Hyperämisierung und

Ödematisierung. Zwischen den Muskelfasern der Tunica muscularis sind zahlreiche eosinophile Granulozyten und Zellen des MPS anzutreffen.

Diese Zellen finden sich auch gehäuft in der Tunica serosa. Anzeichen einer Gewebsschädigung dieser Wandschichten sind jedoch nicht sichtbar.

Tier Nr. 467:

Die Zotten sind nur rudimentär erhalten, ihr Epithel zerstört. Die Propria weist lumenwärts massive Hämorrhagie und Zellnekrosen auf, die Basalzone der Krypten erscheint, abgesehen von einer relativen Drüsenverarmung, unverändert. In den Lumina der erhaltenen Drüsen finden sich Zelltrümmer. Die Submucosa ist ödematisiert und stark hyperämisiert.

Tunic muscularis und serosa sind o.b.B..

4. Ileum

Tier Nr. 453:

Zottenlänge und -ausprägung sind physiologisch, das Epithel unverändert. In der Propria finden sich zahlreiche Zellen des MPS sowie hyperämisierte Gefäße. Auffällig erscheint die massive Leukozytenmigration in die Drüsenepithelien. Die Basalzone der Krypten weist Kernpyknosen und -lysen auf. Die Submucosa ist hyperämisiert, die Peyer'schen Platten zeigen auffällige Lymphozytenverarmung.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

5. Colon

Tier Nr. 453, 467:

Die Tunica mucosa erscheint vollständig erhalten, aber auffällig durch Zellen des MPS infiltriert. In den Drüsenepithelien treten vereinzelt Mitosen und massive Leukozytenmigration auf. Die Submucosa ist ödematös aufgelockert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

6. Leber

Tier Nr. 453, 467:

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind deutlich hyperämisiert, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Zentrolobulär treten degenerative Veränderungen der Hepatozyten (Abkugelung, trübe Schwellung, Kernwandhyperchromatose, Karyopyknose und -lysis) auf. Es werden außerdem Infiltrationen durch Zellen des MPS beobachtet. Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) werden nicht gefunden.

7. Milz

Tier Nr. 453, 467:

Außer einer massiven Hyperämie weist das untersuchte Gewebe keine pathologischen Veränderungen auf.

8. Pankreas

Tier Nr. 453:

Im interstitiellen Gewebe fallen stark hyperämisierte Gefäße sowie hämorrhagische Bezirke auf. Das an das Interstitium angrenzende Drüsengewebe zeigt peripher nekrotische Veränderungen, die sich zum Teil auf die gesamten Läppchen ausdehnen. Das Pankreas ist durch zahlreiche Zellen des MPS infiltriert.

Tier Nr. 467:

Das Interstitium ist ödematös verbreitert, hyperämisiert und weist großflächige hämorrhagische Bezirke auf. Das Drüsengewebe ist von unterschiedlichen Stadien akuten Zellunterganges gekennzeichnet. Nur vereinzelt finden sich Lobuli mit unverändertem Gewebe.

9. Lymphknoten

Tier Nr. 453, 467:

In den Sinus ist eine massive Infiltration durch Erythrozyten zu beobachten, sonst weist das Gewebe keine pathologischen Veränderungen auf.

IV.3.2.4. Gruppe II B₃: Überlebenszeit 3 std. p.p.

(Tiere Nr.: 352, 353, 432)

1. Magen

Tier Nr. 352:

Das Oberflächenepithel ist vollständig zerstört. Subepithelial finden sich massive Hämorrhagie und Ansammlungen nekrotischen Zellmaterials. Der Zelluntergang der Drüsenepithelien erstreckt sich bis in die mittlere Propriasschicht (Kernwandhyperchromatose, Karyopyknose). In den Lumina findet sich nekrotisches Zellmaterial. Die basale Kryptenzone und die Lamina muscularis mucosae weisen, abgesehen von einer Hyperämie, keine sichtbaren Veränderungen auf. Die Submucosa ist mittelgradig ödematisiert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 353:

Das Oberflächenepithel ist teilweise unverändert erhalten, ansonsten ergeben sich dem Tier Nr. 352 entsprechende Propriabefunde. Die Submucosa zeigt massive Ödematisierung.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 432:

Das Oberflächenepithel ist größtenteils unverändert erhalten. Im oberen Drittel der Kypfen finden sich unter-

schiedliche Stadien des Zellunterganges der Drüsenepithelien. Die basale Zone der Drüsenschicht scheint unverändert. Die Submucosa ist hyperämisiert. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 352:

Die Zotten sind nur rudimentär erhalten, ihr Epithel vollständig zerstört. Im oberen Propriadrittel fällt massive Hämorrhagie und sich bis in basale Drüsen-schichten erstreckender Drüsenzelluntergang auf. Nur in der direkt der Lamina muscularis mucosae angrenzenden Schicht sind intakte Drüsenepithelien zu finden. Sowohl Propria als auch Submucosa sind hyperämisiert und massiv durch Zellen des MPS infiltriert. Die Submucosa ist außerdem durch ein massives Ödem und Zelluntergang in den Epithelien der Brunner'schen Drüsen gekennzeichnet. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 353, 432:

Die Zotten sind erhalten, ihre Epithelien zeigen unterschiedliche Stadien des Zellunterganges oder völlige Zerstörung. Subepithelial sind massive Hämorrhagie und Ansammlungen an Zellen des MPS zu finden. Der Zelluntergang der Drüsenepithelien beschränkt sich auf obere und mittlere Bereiche. Die Basalzone der Krypten zeigt nur geringe Degenerationerscheinungen. Die Gefäße der Submucosa sind hyperämisiert. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 352:

Die Zotten sind nur rudimentär erhalten, ihr Epithel zerstört. Die gesamte Propria ist von massiver Hämorrhagie und Infiltration durch Zellen des MPS gekennzeichnet. Der Zelluntergang der Drüsenepithelien erstreckt sich bis in basale Bereiche, lediglich die direkt der Lamina muscularis mucosae angrenzenden Drüsen

zeigen keine Veränderung. Die Submucosa weist ödematöse Auflockerung, Hyperämisierung und massive Infiltration durch Zellen des MPS auf.
Tunica muscularis und serosa sind. o.b.B..

Tier Nr. 353, 432:

Die Zotten sind erhalten, der Großteil ihres Epithels jedoch zerstört. Subepithelial weist die Propria massive Hämorrhagie und Infiltration durch Zellen des MPS auf. Die Degenerationserscheinungen der Drüsenepithelien erstrecken sich bis in mittlere Bereiche, die basale Zone zeigt nur geringe Veränderungen. Die Submucosa ist ödematisiert.
Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

4. Ileum

Tier Nr. 352, 353, 432:

Die Befunde der Mucosa entsprechen den Befunden des Jejunums. In den Peyer'schen Platten fällt eine deutliche Lymphozytenverarmung auf.

5. Colon

Tier Nr. 352:

Die Mucosa erscheint zum größten Teil erhalten, in einigen Bereichen ist das Oberflächenepithel zerstört. Die Drüsenlumina sind geweitet, Anzeichen eines Zellunterganges treten nur vereinzelt auf. Subepithelial sind hämorrhagische Zonen und Infiltration durch Zellen des MPS zu finden. Die Submucosa weist massive Ödematisierung und Hyperämisierung auf.
Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

Tier Nr. 353, 432:

Das Oberflächenepithel ist nahezu vollständig erhalten. Die Anzahl der Glandulae intestinales erscheint deutlich reduziert, die verbleibenden Drüsenepithelien zeigen keine sichtbaren Veränderungen. Die Propria weist hyperämisierte Gefäße und Infiltration durch Zellen des MPS

auf. Die Submucosa ist geringgradig ödematisiert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

6. Leber

Tier Nr. 352, 353, 432:

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind stark hyperämisiert, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Zentrallobulär treten massive degenerative Veränderungen der Hepatozyten (Abkugelung, trübe Schwellung, Kernwandhy-perchromatose, Karyopyknose und -lysis, Zelllysis) auf. Es werden Infiltrationen durch Zellen des MPS beobachtet.

Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) werden nicht gefunden.

7. Milz

Tier Nr. 352, 353, 432:

Das Milzgewebe weist massive Hyperämie und deutliche Lymphozytenverarmung der Follikel und periarteriellen Scheiden auf.

8. Pankreas

Tier Nr. 352, 353, 432:

Im interstitiellen Gewebe rallen hyperämisierte Gefäße, hämorrhagische Bereiche sowie Nester eosinophiler Granulozyten auf. Das an das Interstitium angrenzende Drüsengewebe zeigt vor allem peripher nekrotische Veränderungen, die sich zum Teil auf die gesamten Lobuli erstrecken.

9. Lymphknoten

Tier Nr. 352:

Das untersuchte Gewebe zeigt keine sichtbaren pathologischen Veränderungen.

Tier Nr. 353, 432:

In den Sinus ist eine massive Infiltration durch Erythrozyten zu beobachten. Die Follikel weisen deutliche Lymphozytenverarmung auf.

IV.3.2.5. Gruppe II B₄: Überlebenszeit 2 Std. p.p.

(Tiere Nr.: 416, 427)

1. Magen

Tier Nr. 416, 427:

Das Oberflächenepithel ist zerstört, subepithelial zeigen sich massive Hämorrhagie und nekrotische Veränderungen der Drüsenepithelien, welche basalwärts von weniger ausgeprägtem Charakter sind. Die basale Schicht der Krypten erscheint, abgesehen von einer Hyperämie, unverändert. Die Submucosa ist hyperämisiert. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

2. Duodenum

Tier Nr. 416, 427:

Das Zottenepithel ist zerstört, die Anzahl der Glandulae intestinales erscheint deutlich reduziert. In der gesamten Propria zeigen sich hyperämisierte Gefäße sowie

massive Infiltration durch Zellen des MPS. Lediglich die direkt der Lamina muscularis mucosae angrenzende Drüsen-schicht weist intakte Epithelien auf. Die Submucosa ist ödematisiert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

3. Jejunum

Tier Nr. 416, 427:

Die Zotten sind erhalten, ihr Epithel zerstört. Vor allem die Zottenspitzen weisen massive Infiltration durch Zellen des MPS, Hyperämie und Hämorrhagie auf. Der Zelluntergang der Drüsenepithelien erstreckt sich bis in basale Bereiche der Krypten. Nur in der Lamina muscularis mucosae angrenzenden Drüsen zeigen keine Veränderung. Die Submucosa ist geringgradig ödematisiert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

4. Colon

Tier Nr. 416, 427:

Die Propria erscheint zum großen Teil erhalten, das Oberflächenepithel ist in einigen Bezirken zerstört. Die Drüsenlumina sind geweitet, Anzeichen eines Epithelunterganges treten nur gemäßigt auf. In der basalen Zone der Krypten sind vereinzelt Degenerationserscheinungen sichtbar. Die Submucosa ist geringgradig ödematisiert und hyperämisiert.

Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

5. Leber

Tier Nr. 416, 427:

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind deutlich hyperämisiert, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Zentrolobulär treten massive degenerative Veränderungen der Hepatozyten (Abkugelung, Kernwandhyperchromatose, Kernpyknose und -lysis, Zelllysis) auf. Es werden Infiltrationen durch Zellen des MPS beobachtet.

Hinweise auf Fettinfiltration (HS-Färbung) werden nicht gefunden.

6. Milz

Tier Nr. 416, 427:

Das Milzgewebe zeigt eine massive Hyperämie bei sonst unveränderten Befunden.

7. Pankreas

Tier Nr. 416, 427:

Das untersuchte Gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

8. Lymphknoten

Tier Nr. 416, 427:

Das untersuchte Gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IV.3.2.6. Gruppe II C: Tod intra operationem

(Tier Nr.: 478)

1. Magen

Tier Nr. 478:

Der histologische Befund entspricht den Tieren der Gruppe II B₄.

2. Duodenum

Tier Nr. 478:

Das Zottenepithel sowie große Teile der Propria sind zerstört und abgelöst. Die vorhandene Propria weist massive Hämorrhagie und zelluläre Infiltration (MPS) auf. Lediglich die direkt der Lamina muscularis mucosae angrenzende Drüsenschicht ist unverändert erhalten. Die Submucosa ist massiv ödematisiert und hyperämisiert. Die Tunica muscularis zeigt keine Besonderheiten. Unter dem Epithel der Serosa finden sich großflächige hämorrhagische Bezirke.

3. Jejunum

Tier Nr. 478:

Die Zotten sind rudimentär erhalten. Die Glandulae intestinales der basalen Kryptenzone weisen vereinzelt Degenerationerscheinungen auf, in den Lumina ist nekrotisches Zellmaterial sichtbar. In der verbliebenen Propria zeigen sich hyperämisierte Gefäße und massive Infiltrationen durch Zellen des MPS. Die Submucosa ist ödematisiert und hyperämisiert. Zwischen den Zellen der Tunica muscularis befinden sich zahlreiche Zellen des MPS. Die Tunica serosa ist ebenfalls zellig infiltriert und ödematisiert.

4. Colon

Tier Nr. 478:

Die Mucosa ist erhalten und weist, abgesehen von einer Hyperämie und Infiltration durch Zellen des MPS, keine sichtbaren Veränderungen auf. Die Submucosa zeigt geringgradige Hyperämisierung und Ödematisierung. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

5. Leber

Tier Nr. 478:

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind hyperämisiert, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Auffällig erweisen sich außerdem Nester eosinophiler Granulozyten und Zellen des MPS. Die Hepatozyten zeigen keine Veränderungen.

6. Milz

Tier Nr. 478:

Das Gewebe zeigt eine massive Hyperämie bei sonst unveränderten Befunden.

7. Pankreas

Tier Nr. 478:

Im interstitiellen Gewebe fallen hyperämisierte Gefäße und hämorrhagische Bezirke auf. Das an das Interstitium angrenzende Drüsengewebe zeigt nekrotische Veränderungen, die sich zum Teil auf die gesamten Lobuli ausdehnen.

8. Lymphknoten

Tier Nr. 478:

Das untersuchte Gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Sektionsbefunde Gruppe I A : Überlebenszeit 7 Tage p.p. (ohne FUDR)

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Mils	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 294 33 kg 12.7.83	Adhäsionen im Wund- bereich	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	Hyper- ämie	o. b. B.	o. b. B.	Euthanasie
Nr. 312 30 kg 30.8.83	" Fibrinauf- lagerungen	"	"	lob. sin. lat. nach kranial geklappt	Anäm. Infarkt	"	"	"
Nr. 316 31 kg 6.9.83	geringe Adhäsionen im Wund- bereich	"	"	"	o. b. B.	"	"	"
Nr. 337 26 kg 4.10.83	gen. fibrin- öse Peri- tonitis	Fibrin- auflagerg.	Fibrin- auflagerg.	Fibrin- auflagerg.	Mils- schwellung	"	"	"
Nr. 344 30 kg 25.10.83	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	lob. sin. lat. nach kranial geklappt	o. b. B.	"	"	"

Tabelle 1

Sektionsbefunde Gruppe I B₃ : Überlebenszeit 3 Std. p. p. (ohne FUDR)
 Gruppe I B₅ :

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Mils	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 345 35 kg O 8.11.83 I B ₃	Blutung ins Abdomen	irrep. Darm-schädlig.	SH-Erosionen	lob. sin. lat. nach kranial geklappt	Hyperämie	akute nekrotis. Pankreatitis	hämorrh. Infiltration	Herz-Kreislauf-Versagen (Irrep. Darm)
Nr. 471 26 kg O 15.5.84 I B ₃	o. b. B.	"	"	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	"	Euthanasie (Irrep. Darm)
Nr. 275 30 kg O 14.6.83 I B ₅	o. b. B.	petech. und Diapedesis - Blutung	Diapedesis - Blutung	"	"	o. b. B.	"	Anaphylakt. Schock 1)
Nr. 330 29 kg O 27.9.83 I B ₅	o. b. B.	irrep. Darm-schädigung	SH-Erosionen	Hyperämie	Hyperämie	"	"	Herz-Kreislauf-Versagen (Irrep. Darm)
Nr. 341 22 kg O 11.10.83 I B ₅	o. b. B.	"	"	"	"	"	"	"

1) Herz : Subepikardiale und subendokardiale petech. Blutungen

Tabelle 2

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 272 32 kg ♂ 31.5.83	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	Luftembolie 2)
Nr. 286 24 kg ♀ 28.6.83	"	"	"	"	"	"	"	Euthanasie (Gefäßdurch- messer für Perfusion zu gering)
Nr. 289 33 kg ♂ 5.7.83	"	irrep. Darm- schädig.	totale Ischämie	"	"	"	"	Euthanasie (irrep.Darm)
Nr. 391 29 kg ♀ 21.7.83	"	o. b. B.	o. b. B.	"	"	"	"	Euthanasie (Gefäßrekon- struktion unmöglich)
Nr. 320 30 kg ♀ 13.9.83	"	diffuse petech. SH-Blutg.	diffuse petech. SH-Blutg.	"	"	Hyper- ämie	"	Anaphylakt. Schock 3)
Nr. 324 30 kg ♂ 20.9.83	"	o. b. B.	o. b. B.	"	"	o. b. B.	"	Luftembolie 4)

2) Herz : Embolisierte Coronargefäße und Ventrikel
Lunge: Gefäße, massives Ödem und Emphysem 4) Herz : Embolisierte Coronargefäße und Ventrikel
Gefäße, massives Emphysem

3) Herz : Subepikardiale und subendokardiale petech.Blutungen,
Myokard suizig-ödematös

Sektionsbefunde Gruppe II A : Überlebenszeit 7 Tage p.p. (30 mg FUDR)

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 370 26 kg 13.12.83	geringgrad. Adhäsionen 200ml seröse Flüssigkeit	SH- Erosionen	SH- Erosionen	o. b. B.	o. b. B.	Hyperämie	o. b. B.	Euthanasie
Nr. 406 28 kg 17.1.84	150ml seröse Flüssigkeit	o. b. B.	SH- Hyperämie	lob. dext. lat. nach kraniol geklappt	o. b. B.	o. b. B.	"	"
Nr. 408 28 kg 24.1.84	200ml seröse Flüssigkeit, geringgrad. Adhäsionen	"	o. b. B.	Adhäsionen mit dem Peritoneum	"	"	"	"
Nr. 422 30 kg 14.2.84	geringgrad. Adhäsionen	"	"	o. b. B.	"	Hyperämie	"	"
Nr. 446 30 kg 3.4.84	geringgrad. Adhäsionen	"	"	"	"	o. b. B.	"	"

Tabelle 4

Sektionsbefunde Gruppe II B₁ : Überlebenszeit 2 Tage p.p. (30 mg FUDR)
 Gruppe II B₂ : " " 1 Tag "

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 428 31 kg Q 28.2.84 II B ₁	massive Adhäsionen Aufgaugung	SH- Erosionen hämorrhag. Infarzierung	SH- Erosionen	akute Nekrose	o.b.B.	Autolyse	o.b.B.	Strangulations- ileus (Colon)
Nr. 453 26 kg Q 17.4.84 II B ₂	Aufgaugung	Aufgaugung SH o.b.B	SH- Erosionen	Hyperämie	"	akute nekrotis. Pankreatitis (massiv)	"	Euthanasie (Schlechter Allgemeinzustand)
Nr. 467 28 kg Q 8.5.84 II B ₂	"	irrep. Darmschädigung	irrep. Darmschädigung	"	"	"	"	Euthanasie (Schlechter Allgemeinzustand, Darmparalyse)

Tabelle 5

Sektionsbefunde Gruppe II B₃ : Überlebenszeit 3 Std. p.p. (30 mg PUDR)
 Gruppe II B₄ :

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 352 31 kg ♂ 22.11.83 II B ₃	o.b.B.	SH-Erosionen petech. u. Diapedesisblutung	SH-Erosionen	Hyperämie	o.b.B.	akute nekrotis. Pankreatitis (massiv)	o.b.B.	Anaphylakt. Schock 5)
Nr. 353 30 kg ♂ 29.11.83 II B ₃	Blutung im Abdomen	SH-Hyperämie	"	Nekrose	Hyperämie	" (geringgr.)	hämorrhag. Infiltration	Herz-Kreislaufversagen (Volumenmangel) 6)
Nr. 432 29 kg ♂ 2.2.84 II B ₃	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	"	Herz-Kreislaufversagen 7)
Nr. 416 27 kg ♀ 31.1.84 II B ₄	Hyperämie	Hyperämie	SH-Erosionen Hyperämie	Hyperämie	Hyperämie	akute nekrotis. Pankreatitis	o.b.B.	akutes Herz-Kreislaufversagen 8)
Nr. 427 30 kg ♂ 21.2.84 II B ₄	"	"	"	"	"	"	"	"

Tabelle 6

- 5) Herz : Subepikardiale petech.Blutungen, massive subendokardiale Blutung im linken Ventrikel
- 6) Herz : Großflächige subendokardiale Blutung im linken Ventrikel, Verbrauchskoagulopathie
- 7) Pneumo-und Hämothorax aufgrund Nahtinsuffizienz, Verbrauchskoagulopathie
- 8) Herz : Hyperämie, streifige Zeichnung des Myokards und großflächige Blutung im Bereich der Papillarmuskeln

Sektionsbefunde Gruppe II C : Euthanasie intra o. (30 mg FUDR)

	Abdomen	Darm	Magen	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten	Todesursache
Nr. 478 26 kg O 29.5.84	o. b. B.	o. b. B.	totale Ischämie	o. b. B.	o. b. B.	akute nekrotis. Pankrea- titis	o. b. B.	Euthanasie (Gefäßre- konstruk- tion un- möglich)

Tabelle 7

Histologische Befunde Gruppe I A : Überlebenszeit 7 Tage p.p. (ohne FUDR)

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 294 35 kg 12.7.83	Subepithel. Hyperämie und Hämorrhagie	Zotten- fusionen und -ver- kürzung	o.b.B.	o.b.B.	Infiltra- tion mit Zellen d. MPS	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Nr. 312 30 kg 30.8.83	"	o.b.B.	Subepithel. Hämorrhagie	"	"	"	"	"
Nr. 316 31 kg 6.9.83	o.b.B.	"	"	Subepithel. Hämorrhagie	o.b.B.	"	"	"
Nr. 337 26 kg 4.10.83	"	"	Subepithel. Hämorrhagie und Hyperämie	Hyperämie	"	"	"	"
Nr. 344 30 kg 25.10.83	"	"	o.b.B.	o.b.B.	"	"	"	"

Tabelle 8

Histologische Befunde Gruppe I B₃ : Überlebenszeit 3 Std. p.p. (ohne FUDR)
 Gruppe I B₅ : " " 1 " "

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 345 35 kg 8.11.85 I B ₃	SH-Erosion (oberfl.)	SH-Erosion (tief) submucöses Ödem (massiv)	Zotten- nekrose SH-Erosion submucöses Ödem (massiv) 1)	SH-Erosion (oberfl.) submucöses Ödem	Zentro- lobuläre Nekrose	Hyperämie	Akute nekrotis. Pankrea- titis	Hämorrh. Infiltra- tion 2)
Nr. 471 26 kg 15.5.84 I B ₃	"	" + Zotten- nekrose Drüsenre- duktion	"	SH-Erosion (tief)	"	"	"	"
Nr. 275 30 kg 14.6.83 I B ₅	SH-Erosion (tief)	"	SH-Erosion (mittelgr.) submucöses Ödem (geringgr.)	SH-Erosion (mittelgr.) submucöses Ödem (mittelgr.)	" (mittelgr.)	"	o.b.B.	"
Nr. 330 29 kg 27.9.83 I B ₅	"	Zotten- nekrose SH-Erosion (tief)	Zotten- nekrose SH-Erosion Submucöses Ödem (massiv)	"	Hyperämie Zentro- lobuläre Nekrose (geringgr.)	"	"	"
Nr. 341 22 kg 11.10.83 I B ₅	"	"	SH-Erosion (mittelgr.) Submucöses Ödem (geringgr.)	"	"	"	"	"

1) Ileum : Subm. Ödem, keine SH-Erosion

2) Niere : o.b.B.

Tabelle 9

Histologische Befunde Gruppe I C: Exitus bzw. Euthanasie intra o. (ohne FUDR)

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 272 32 kg 31.5.83 3)	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie
Nr. 286 24 kg 28.6.83	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Nr. 289 33 kg 5.7.83	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem (massiv)	Zottennekrose Submucöses Ödem (massiv)	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem (massiv)	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem (mittelgr.)	Hyperämie Zentrolobuläre Nekrose	Hyperämie	"	Hämorrh. Infiltrat.
Nr. 391 29 kg 21.7.83	SH-Erosion (tief)	"	SH-Erosion (mittelgr.)	SH-Erosion (geringgr.) Submucöses Ödem (mittelgr.)	" (geringgr.)	"	"	"
Nr. 320 30 kg 13.9.83	"	"	"	"	"	"	"	"
Nr. 324 30 kg 20.9.83	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie	" (mittelgr.) Luftemb.	Luft-embolie	Luft-embolie	Luft-embolie

3) Histol.Befunde wie Nr. 275

Tabelle 10

Histologische Befunde Gruppe II A : Überlebenszeit 7 Tage p.p. (30 mg FUDR)

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymph- knoten
Nr. 370 26 kg 13.12.83 4)	SH-Hyper- ämie Mitosen	SH-Hyper ämie Mitosen Drüsen- reduktion	Zotten- verkürzung (1:1) Zotten- fusionen Drüsenred.	SH-Ab- flachung Mitosen Drüsen- reduktion Subm.Ödem	Infiltra- tion mit Zellen d. MFS	o.b.B.	Hyperämie	o.b.B.
Nr. 406 26 kg 17.1.84	"	Mitosen	Zottenverk. (1:4) Zottenfus. Mitosen	SH-Ab- flachung Mitosen Drüsenred.	"	Hyperämie	o.b.B.	"
Nr. 408 28 kg 24.1.84	"	"	"	"	"	"	"	"
Nr. 422 30 kg 14.2.84	"	"	Zottenverk. (1:1) Zottenfus. Mitosen Drüsenred.	"	"	Hyperämie	Hyperämie	"
Nr. 446 30 kg 3.4.84 5)	"	"	Zottenverk. (1:4)	"	"	o.b.B.	"	"

4) Ileum : Histol.Befunde wie Jejunum

5) Ileum : Histol.Befunde wie Jejunum

Tabelle 11

Histologische Befunde Gruppe II B₁: Überlebenszeit 2 Tage p.p. (30 mg FUDR)
 Gruppe II B₂: " " 1 Tag

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Mils	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 428 31 kg 28.2.84 II B ₁	Autolyse (Mucosa basal o.b.B.)	Autolyse (Mucosa basal o.b.B.)	Autolyse (Mucosa basal o.b.B.)	Autolyse (Mucosa basal o.b.B.)	Hyperämie Zentro- lobuläre Nekrose	Hyperämie Lymphozy- tenver- armung	Autolyse	Hämorrh. Infiltro- tion Lymphover- armung
Nr. 453 26 kg 17.4.84 II B ₂	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem	SH-Degene- ration (geringgr.)	Zotten- verkürzung (1:4) SH-Erosion Subm.Ödem6)	Mitosen Submucöses Ödem (mittelgr.)	" (massiv)	Hyperämie	Akute nekrotis. Pankrea- titis	Hämorrh. Infiltro- tion
Nr. 457 28 kg 8.5.84 II B ₂	"	"	Zotten- nekrose SH-Erosion (tief) Drüsenred. Subm.Ödem (massiv)	"	"	"	"	"

6) Ileum: Propria geringgr. Degeneration. Subm. Ödem (Mittelgr.)
 Peyer'sche Platten: Lymphozytenverarmung

Tabelle 12

Histologische Befunde Gruppe II B₃ : Überlebenszeit 3 Std. p.p. (30 mg FUDR)
 Gruppe II B₄ : " 2 " "

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 352 31 kg 22.11.83 II B ₃	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem	Zotten- nekrose SH-Erosion (tief) Subm.Ödem (massiv)	Zotten- nekrose SH-Erosion (tief) Subm.Ödem	SH-Erosion (oberfl.) Submucöses Ödem (massiv)	Hyperämie Zentro- lobuläre Nekrose Inf.m. Zellen d. MPS	Hyperämie Lymphozy- tenver- armung	Akute nekrotis. Pankrea- titis	o.b.B.
Nr. 353 30 kg 29.11.83 II B ₃	"	SH-Erosion (mittelgr.) Subm.Ödem	SH-Erosion (mittelgr.) Subm.Ödem	SH-Erosion (oberfl.) Drüsenred. Subm.Ödem	"	"	" (geringgr.)	Hämorrh. Infiltra- tion
Nr. 432 29 kg 2.3.84 II B ₃	SH-Erosion (mittelgr.)	"	" 7)	"	"	"	"	"
Nr. 416 27 kg 31.1.84 II B ₄	"	SH-Erosion (tief) Subm.Ödem	"	SH-Erosion (mittelgr.) Subm.Ödem	" (massiv)	Hyperämie	"	o.b.B.
Nr. 427 30 kg 21.2.84 II B ₄	"	"	"	"	"	"	"	"

7) Ileum : (352,353,432) SH-Erosion (tief), Subm.Ödem,
 Peyer'sche Platten : Lymphozytenverarmung

Tabelle 13

Histologische Befunde Gruppe II C : Euthanasie intra o. (30 mg FUDR)

	Magen	Duodenum	Jejunum	Colon	Leber	Milz	Pankreas	Lymphknoten
Nr. 478 26 kg 29.5.84	SH-Erosion (mitteilgr.) Submucöses Ödem (mitteilgr.)	SH-Erosion (tief) Submucöses Ödem Subseröse Hämorrhagie	Zotten- nekrose SH-Erosion (tief) Subm.Ödem Subseröses Ödem	Submucöses Ödem (geringgr.)	Hyperämie Infiltration mit eos.Granulo- zyten	Hyperämie	Akute nekrotis. Pankrea- titis	o.b.B.

Tabelle 14

DISKUSSION

Aus der Fülle der Fragestellungen, die sich aufgrund der eignen Untersuchungen ergeben, werden in der vorliegenden Arbeit nur die Aspekte der Makro- und Mikromorphologie herausgegriffen. Die Problematik des operativen Vorgehens (167), der technischen Versuchsanordnung (168) und serologischen Parameter (143) sind Gegenstand weiterer parallel durchgeführter Arbeiten, werden jedoch bei der Ergebnisauswertung gegebenenfalls berücksichtigt.

1. Überlebensquoten

Bei der Betrachtung der Überlebenszeiträume und -quoten fällt zunächst ein unterschiedliches Verteilungsmuster zwischen Gruppe I (ohne FUDR) und Gruppe II (30 mg FUDR) auf. (siehe Abb. 10, 11)

Bei Versuchsgruppe I mußte zu 66,7% der vorzeitige Exitus der Tiere innerhalb der ersten 3 Stunden post perfusionen verzeichnet werden, wogegen die Quote hierfür in Gruppe II nur 43,9% betrug. In Gruppe II starben 7,1% zwei Tage (II B₁) und 14,3% einen Tag (II B₂) post perfusionem. In Gruppe I starb in diesem Zeitraum kein Tier.

Ziel der Untersuchungen war es, einen Überlebenszeitraum von mindestens 7 Tagen zu erreichen (Gruppe I A und Gruppe II A). Um relevante Aussagen treffen zu können wurde die Mindestanzahl für die Gruppen I A und II A auf jeweils 5 Tiere festgelegt. Da sich der technische und finanzielle Aufwand als sehr hoch herausstellte, beendete man nach Erreichen der o.g. Mindestanzahl die Experimente, zumal zu diesem Zeitpunkt insgesamt 30 Tiere ausgewertet werden konnten.

2. Ergebnisse bei Gruppe I C und II C: Exitus i.o.

Besonders auffällig stellen sich die Differenzen der Überlebensquoten für Gruppe I C und II C dar. Während bei Gruppe I C 37% der Tiere i.o. starben oder eingeschläfert werden mußten, betrug der Anteil in Gruppe II C lediglich 7,1%. (Abb. 10,11)

Diese unterschiedlichen Resultate sind vorwiegend auf

operationstechnische Probleme zurückzuführen. In zwei Fällen kam es i.o. zur Luftembolie (Tier Nr. 272 und 324), in 4 Fällen traten unbehebbar Probleme bei der Gefäßkanülierung und -rekonstruktion auf (Tier Nr. 286, 289, 391, 478). In einem Fall konnten die Folgen eines anaphylaktischen Schockes infolge Blutkonservenunverträglichkeit nicht vermieden werden (Tier Nr. 320).

Wie die Übersicht der Sektionsbefunde deutlich macht, erfolgten sämtliche Operationen der Gruppe I C zu Beginn der Versuchsreihe. Diese anfänglichen operationstechnischen Schwierigkeiten traten später nur noch vereinzelt auf (Tier Nr. 478, Gruppe II C).
(Tabelle 3,7)

Die Indikation zur Euthanasie intra operationem stellte sich aufgrund irreversibler Organschädigung (Magen/Darm), welche durch die histologische Untersuchung bestätigt wurden. Die Exitus infolge Luftembolie und anaphylaktischen Schocks konnten ebenfalls histologisch belegt werden.

Pathologisch-anatomisch zeigten sich die Organschädigungen als ischämische bzw. blutunterversorgte Magen- und Darmabschnitte (schmutzig braun-graue Verfärbung des Gewebes, massive Schleimhautblutungen sowie völlige Atonie intra operationem).

Histologisch wurden akute Gewebe- und Zellnekrosen beobachtet, welche aufgrund örtlicher Mangeldurchblutung hervorgerufen sein dürften. (siehe Tabelle 10,14)
Für den massiven Zelluntergang kommen mehrere zusammenwirkende Faktoren in Frage: eine Mangeldurchblutung bzw. völlige Ischämie der Organe für ca. 1/2 bis 1 Stunde (167), Strömungsverlangsamung vor und nach der Perfusion, Anaphylaxie. Die histologischen Befunde von Gruppe I C und II C zeigen keine deutlichen Unterschiede in Bezug auf das Ausmaß der Schädigungen, welche auf die Applikation von FUDR (Gruppe II C) zurückzuführen sein könnten. Eine Ausnahme ist jedoch der Befund der akuten nekrotisierenden Pankreatitis bei Tier Nr. 478 (Gruppe II C), welche als Folge einer FUDR-Aktivität im Zusammenwirken mit o.g. Schädigungen gewertet werden könnte. Hier erbrachten die serologischen Untersuchungen einen extremen Anstieg der Serum-Lipase post perfusionem (143). Des weiteren wurden die histologisch gefundenen Anzeichen einer perfusionsbedingten Leberschädigung bei Tier Nr. 324 (Gruppe I C) in Form von erhöhten GOT -Serumwerten durch die serologischen Untersuchungen bestätigt (143)

3. Gruppe I B₃ bis I B₅ und Gruppe II B₃ und II B₅: Exitus 3 -1 Stunde post perfusionem

In der Gruppe B ergibt sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen Gruppe I (ohne FUDR) und Gruppe II (30mg FUDR).

Während in Gruppe I B 18,7% der Tiere eine Stunde p.p. (Gruppe I B₅) starben, überlebten in Gruppe II B alle Tiere die erste Stunde p.p. (Gruppe II B₅). Diese Differenz wird im Zeitraum von 2-3 Stunden p.p. noch deutlicher. In Gruppe I B lebten nur 12,5% der Tiere bis zu 3 Stunden p.p. (Gruppe I B₃). Dagegen überlebten in Gruppe II B 14,3% der Tiere 2 Stunden p.p. (Gruppe II B₄) und 21,5% der Tiere 3 Stunden p.p. (Gruppe II B₃). (Abb. 10,11)

Die Sektionsbefunde von Magen, Milz und Lymphknoten unterscheiden sich zwischen Gruppe I B und II B nicht wesentlich. Die Befunde von Leber und Pankreas weisen in Gruppe II B₃ und II B₄ auf schwerwiegendere Organschädigungen als bei Gruppe I B₃ und I B₅ hin. (Tabelle 2,6)

Für die Darmbefunde ergibt sich ein umgekehrtes Bild. Hier überwiegen gravierendere Organschädigungen in Gruppe I B₃ und I B₅ gegenüber II B₃ und II B₄. Weiterhin treten in Gruppe II B₃ und II B₄ bei 90% der Tiere Veränderungen am Herzen in Form von subepikardialen und subendokardialen Blutungen auf, welche in Gruppe I B₃ und I B₅ nur bei einem Tier beobachtet wurden.

Die histologischen Befunde von Magen und Darm lassen jedoch keinen Schluß auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I B₃₋₅ und II B₃₋₅ zu. (siehe Tabelle 9,13)

Es besteht lediglich die Tendenz einer deutlicheren Ausprägung der Schleimhautschädigung der Gruppe I B zu einem früheren Zeitpunkt als bei Gruppe II B. Dies dürfte sich jedoch auf eine längere Ischämiezeit bei der Gefäßrekonstruktion zurückführen lassen (167).

In beiden Gruppen treten Schleimhauterosionen unterschiedlichen Grades (oberflächlich, tief), Zottennekrosen und submucöse Ödeme unterschiedlicher Ausprägung auf. Diese Befunde könnten einerseits Resultat örtlicher Kreislaufstörungen während der Kanülierung im Sinne relativer Ischämie, andererseits auch Folgen einer venösen Hyperämie während der Gefäßrekonstruktion sein. Hierfür sprechen die intraoperativ gemachten Erfahrungen, daß eine vollständige Unterbrechung des cavalen Blutflusses für länger als 15 Minuten -infolge operationstechnischer Schwierigkeiten- irreparable Darmschädigungen hervorruft (Gruppe I C). In den ischämischen Geweben entwickelt sich ein Nähr- und Sauerstoffmangel, welcher

Permeabilitätsstörungen im Bereich der Kapillarmembranen verursacht. Dies kann in der Darmwand zu hämorrhagischen Infarkten führen. Im Falle der verzögerten Gefäßrekonstruktion ist es andererseits möglich, daß venöse Hyperämie auftritt. In den gestauten Gefäßen kommt es aufgrund einer O_2 -Mangelversorgung der Gefäßwände und CO_2 -Anreicherung zu Permeabilitätsveränderungen, welche ein Stauungsödem zur Folge haben.

Da sich zwischen den Gruppen I B_{3-5} und II B_{3-5} keine deutlichen Unterschiede der Schleimhautschädigung und Ödematisierung der Submucosa ergeben, dürften die beobachteten Gewebeveränderungen auf o.g. Ursachen beruhen und durch die Zugabe von FUDR nicht wesentlich beeinflusst sein.

Milz, Pankreas und Leber von Gruppe I B_{3-5} und II B_{3-5} weisen dagegen deutlich unterschiedliche histologische Befunde auf.

Während in Gruppe I B_3 und I B_5 gering- bis mittelgradige zentrolobuläre Nekrosen des Leberparenchyms zu verzeichnen sind, haben diese in Gruppe II B_3 und II B_4 massiven Charakter. Der Grund hierfür dürfte nicht in der zeitlichen Differenz der Überlebensdauer -sonit unterschiedlich fortgeschrittene Stadien-, sondern vorwiegend in der FUDR-Applikation zu suchen sein. Laut Holl et al (86) wird FUDR zu 97% in die Leber aufgenommen und zwar innerhalb der ersten 30 Minuten post applicationem. Dies wurde auch durch eigene Messungen der FUDR-Konzentration im Perfusat bestätigt. Hier konnte bereits 15 Minuten post applicationem ein deutlicher Konzentrationsabfall beobachtet werden (168).

Die Nekrosen des Leberparenchyms der Gruppen I B_3 und I B_5 dürften auf hypoxische Bedingungen, die im Verlauf von Gefäßkanülierung und -rekonstruktion auftraten, zurückzuführen sein, aber auch bei Gruppe II B_3 und II B_4 einen zusätzlichen Faktor darstellen.

Mahnke et al (107) beobachteten nach 5 1/2-stündiger heterologer, extrakorporaler Leberperfusion massive Gewebeveränderungen. Es traten Nekrosen, Verfettung, Ansammlung von Entzündungszellen und Hämorrhagie auf. Sie werteten diese Befunde als Resultat unphysiologischer Perfusionsbedingungen, die zur O_2 -Mangelsituation im perfundierten Gewebe geführt hatten. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Perfusionsdauer im eigenen Versuch maximal 1 Stunde betrug, es sich nicht um heterologes Gewebe und kein unphysiologische Perfusat handelte.

Die histologische Befunde der akuten Lebernekrose wurden durch die serologischen Untersuchungen bestätigt, wobei die Tiere der Gruppe II B eine wesentlich höhere Serum-GOT, -GPT und - γ -GT aufwiesen als die Tiere der Gruppe I B (143).

Das Pankreas zeigte bei Gruppe II B_3 und II B_4 einheit-

lich massive Anzeichen einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis, welche durch Serumanalysen ebenfalls verifiziert wurden. Hier ergab sich bei Gruppe II B₃ und II B₄ eine deutlich höhere Serumaktivität von Lipase und ~~α~~-Amylase als bei Gruppe I B₃ und I B₅ (143).

Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß Pankreasgewebe bereits durch geringe, kurzeinwirkende FUDR-Aktivität massiv geschädigt werden kann, wenn weitere Faktoren wie Mangel durchblutung oder Stauungshyperämie hinzutreten. In Gruppe I B trat nur ein Fall von akuter Pankreasnekrose auf, der serologisch durch erhöhte Lipaseaktivität bestätigt wurde (143). Hier könnte o.g. Gewebeshypoxie als schädigender Faktor ausgereicht haben.

Die Milzbefunde weisen histologisch ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Gruppe I B₃ und II B₃ auf. Während eine Stunde p.p. (I B₃) und 2 Stunden p.p. (I B₃ und I B₄) lediglich eine Hyperämie des Milzgewebes beobachtet wird, zeigen sich 3 Stunden p.p. bei Gruppe II B₃ Hyperämie und zusätzliche Veränderungen. In dieser Gruppe fällt eine Lymphozytenreduktion in Follikeln und periarteriellen Scheiden ins Auge. Die Lymphozytenverarmung könnte einerseits auf gesteigerter Lymphozytenauswanderung und -aktivität in geschädigten Geweben beruhen, andererseits durch FUDR-bedingte Zelldepression hervorgerufen sein.

Die beobachteten Herzbefunde der Gruppe I B könnten aufgrund hypoxidotischer Situation entstanden sein. Dagegen muß für Gruppe II B eine FUDR-Wirkung in Betracht gezogen werden. Bei der Kontrolle des systemischen Kreislaufes wurden p.p. geringe Mengen FUDR (< 5% gegenüber dem Perfusionskreislauf) gefunden (166). Diese systemische FUDR-Aktivität dürfte weniger an einem Leck des isolierten Kreislaufes während der Perfusion liegen. Vielmehr kommen FUDR-Rückstände trotz Spülung des isolierten Kreislaufes (siehe Perfusionstechnik II.4.3.) sowie Freigabe nicht gebundenen FUDRs aus dem Lebergewebe in Frage.

Insgesamt betrachtet liegen die Ursachen für den Exitus der Tiere in Gruppe I B₃ und I B₅ vorwiegend in den irreparablen Darmschädigungen, die wohl eher auf Operationsschäden zurückzuführen sind. Dagegen dürften bei Gruppe II B₃ und II B₄ die massiven Leber- und Pankreasnekrosen, infolge FUDR-Aktivität im Zusammenwirken mit relativer Hypoxie, als Todesursache anzusehen sein.

4. Gruppe I B₁ + I B₂ und II B₁ + II B₂: Überlebenszeitraum 1 bzw. 2 Tage p.p.

In Gruppe I starb kein Tier mehr am 1. oder 2. Tag p.p., bzw. mußte eingeschläfert werden (Gruppe I B₁ und I B₂). In Gruppe II wurden 2 Tiere am 1. Tag p.p. (II B₂) und 1 Tier am 2. Tag p.p. (II B₁) eingeschläfert.

Die Tiere der Gruppe II B₂ mußten wegen schlechten Allgemeinbefindens und unbeflußbarer Darmparalyse euthanasiert werden. (Abb. 10, 11)

Das Tier der Gruppe II B₁ konnte erst ca. 8 Stunden nach seinem Tode sezziert werden. Als Todesursache stellte sich ein Strangulationsileus des Kolon heraus.

Bei fast allen, länger als den ersten Tag p.p. Überlebenden Tieren erwies sich die Reduktion der Darmmotorik als problematisch, konnte jedoch in den meisten Fällen durch die Applikation eines Parasympathomimetikums (Ubretid^K) geregelt werden.

Das Tier der Gruppe II B₁ wies bei der Sektion autolysebedingte Organveränderungen auf, die eine für den Versuch aussagekräftige Begutachtung unmöglich machten. Deshalb können die histologischen Befunde des Magens, Darms, der Leber und des Pankreas nur bedingt gewertet werden. Deutlich sichtbar ist jedoch eine auffällige Lymphozytenverarmung von Milz- und Lymphknotenfollikeln. Vergleichbare Lymphozytenreduktionen wurden auch in den Peyer'schen Platten bei Gruppe II B₂ und II B₄ beobachtet. Das Pankreas ist aufgrund autolytischer Prozesse nicht beurteilbar. (siehe Tabelle 5)

Die histologischen Befunde der Gruppe II B₂ entsprechen den Befunden der Gruppe II B₃ und werden wie diese bewertet. (Tabelle 12, 13)

Für alle Tiere der Gruppe I B und II B sowie I C und II C kann festgestellt werden, daß keine Anzeichen einer temporären oder permanenten Thrombosierung gefunden wurden.

5. Gruppe I A und II A: Überlebenszeitraum 7 Tage p.p.

Alle Tiere dieser Gruppen zeigten 7 Tage p.p. ungestörtes Allgemeinbefinden, Infektionen wurden nicht beobachtet. (Abb. 10, 11)

Sämtliche untersuchten blutchemischen und serologischen Parameter befanden sich 7 Tage p.p. wieder im physiologischen Bereich (143).

In einem Fall (Gruppe I A: Tier Nr. 337) wurde bei der Sektion eine generalisierte fibrinöse Peritonitis festgestellt. Bei den anderen Tieren fand man geringgradige Adhäsionen des Jejunums im Narbenbereich und vereinzelt Fibrinauflagerungen an verschiedenen abdominalen Organen. In Gruppe II A wurde in 3 Fällen dem Abdomen außerdem 150-200ml klare, seröse Flüssigkeit entnommen. Darm, Magen, Milz, Pankreas und Lymphknoten erwiesen sich vorwiegend als makroskopisch unauffällig. Die angeführten Schleimhautbefunde und Pankreashyperämie wurden auch bei der Sektion der Kontrollgruppe (Gruppe III) beobachtet und sind auf Fütterung, Stress bzw. Euthanasie zurückzuführen.

Die Leber wies in 3 Fällen der Gruppe I A (Tier Nr. 312, 316, 344) und einem Fall der Gruppe II A (Tier Nr. 406) einen nach kranial umgeklappten Lobus sinister lateralis bzw. Lobus dexter lateralis auf. Makroskopisch sichtbare Organveränderungen wurden jedoch nicht gefunden. (Tabelle 1,4)

Bei der histologischen Begutachtung erwiesen sich Milz, Pankreas und Lymphknoten der Gruppe I A unverändert. Bei Gruppe II A trat in einem Fall Milzhyperämie (Tier Nr. 406) und in zwei Fällen Pankreashyperämie (Tier Nr. 370, 422) auf. Dies ist jedoch auf die Tötung der Tiere zurückzuführen, serologisch ergaben sich keine auffälligen Werte (143). (siehe Tabelle 3,11)

Die histologische Untersuchung der Leber ergab bei 2 Tieren der Gruppe I A (Tier Nr. 294, 312) geringgradige Infiltration durch Zellen des MPS (Monozytäres Phagozytensystem). Die übrigen Leberbefunde dieser Gruppe sind unauffällig. Es wurde eine feinwabige bis schollige Zytoplasmastruktur der Hepatozyten beobachtet, welche durch Glykogenspeicherung unterschiedlichen Grades hervorgerufen wird (PAS-Färbung). Entsprechende Zytoplasmastrukturen ergaben sich auch in der Kontrollgruppe (Gruppe III).

Ähnliche Befunde weist das Lebergewebe der Gruppe II A auf, wobei jedoch die Anzahl an Zellen des MPS deutlich höher erscheint. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß in Gruppe II A im Vergleich zu Gruppe I A stärkere Zellnekrosen p.p. aufgetreten waren. (Tabelle 3,11)

Bei Gruppe II A zeigen die serologischen Untersuchungen einen deutlich höheren Anstieg der Serum - GOT, -GPT und - γ -GT am 1. Tag p.p. (143). 7 Tage p.p. waren jedoch bei allen Tieren (Gruppe I A und Gruppe II A) die vor der Perfusion gemessenen physiologischen Ausgangswerte wieder erreicht.

Das Fehlen deutlicher degenerativer Veränderungen zum Sektionszeitpunkt erklärt sich durch die gute Regenerationsfähigkeit dieses Organs und eine lediglich temporäre, nicht irreversible Schädigung der Hepatozyten.

Bodde et al (24) fanden bei normotherm perfundierten

Rattenlebern histologisch keine Anzeichen von Veränderungen. Sie wiesen für die Leberperfusion unter hyperthermen Bedingungen (41°C - 43°C) unmittelbar post perfusionem eine deutliche Vakuolopathie der hepatozyten nach. 7 Tage p.p. trat eine diffuse ballonierende Degeneration auf. Ab dem 30. Tag p.p. zeigten alle Biopsien normales Lebergewebe.

Den einzigen, histologisch faßbaren Hinweis auf eine schädigende Wirkung von FUDR im Lebergewebe könnte somit die vermehrte Anzahl an Zellen des MPS bei Gruppe II A, gegenüber Gruppe I A und Kontrollgruppe III geben.

Die Mucosabefunde von Magen, Duodenum, Jejunum und Colon der Gruppe I A zeigen zum größten Teil keine von den Kontrolltieren (Gruppe III) abweichenden Veränderungen. Auch bei den Tieren der Kontrollgruppe wurden gelegentlich subepitheliale Hyperämie und Hämorrhagie, Zottenfusionen und -verkürzungen angetroffen. Sie dürften als fütterungs- bzw. streßbedingte (Euthanasie) Veränderungen anzusehen sein oder auf vorausgegangenen Infektionen beruhen. Dagegen fallen in Gruppe II A deutliche Veränderungen an Magen, Duodenum, Jejunum und Colon im Vergleich zu Gruppe I A und Kontrollgruppe (Gruppe III) auf. In allen Schleimhautepithelien findet man gegenüber o.g. Gruppen gesteigerte Mitoseaktivität. Auffällig sind ausserdem stärkere Zottenverkürzungen und -fusionen im Jejunum sowie Mucosaabflachung und Drüsenreduktion im Colon. Da die Zellerneuerung der Lamina epithelialis mucosae, ausgehend von sog. Stammzellen in den Krypten, alle 3 Tage erfolgt, muß angenommen werden, daß in Gruppe II A gesteigerte regenerative Aktivität besteht. Ursache hierfür könnte die Auswirkung von FUDR auf Zellen mit hohen Mitoseraten (siehe Kapitel III: Chemotherapie) sein. Für eine FUDR-Wirkung sprechen ebenfalls Zottenverkürzung, Mucosaabflachung und Drüsenreduktion, da diese Gewebe eine etwas längere Reduktionsdauer besitzen. So werden die Zellen der Drüsenepithelien nur alle 5-7 Tage erneuert (19).

6. Abschließende Betrachtung der Ergebnisse

Es kann also davon ausgegangen werden, daß trotz der hohen Leberextraktionsrate für FUDR (97%) eine gewisse FUDR-Aktivität im übrigen Perfusionsgebiet erreicht wird. Im Experiment wurde die Durchführbarkeit einer isolierten gastrointestinalen Perfusion, mit auf den isolierten Kreislauf beschränkter Zytostatikaaanwendung, aufgezeigt.

Die Ermittlung der FUDR-Konzentration in den verschiedenen perfundierten Organen wäre Aufgabe einer weiteren Studie. Ebenso müßte die Frage, welche FUDR-Dosierung

optimal wäre, um im Perfusionsgebiet herindliche Metastasen und Mikrometastasen anzugehen, ohne irreparable Organschäden zu verursachen, anhand einer weiteren Arbeit geklärt werden.

Das Problem einer Fernmetastasierung in andere Organe (z.B. Lunge, Gehirn, Knochenmark) bleibt mit diesem Experiment ebenfalls unangetastet.

Betrachtet man das Gesamtkonzept der isolierten gastrointestinalen Perfusion kritisch, so fallen vor allem die operationstechnischen Probleme und deren Auswirkungen auf den Organismus auf.

Ob gegenüber der von Balch et al (16) angewendeten Methode der intraarteriellen Leberinfusion (mittels vollständig implantierbarer Infusionspumpe) entscheidende Verbesserungen in Bezug auf mögliche Zytostatikanebenwirkungen erzielt werden, muß in Anbetracht des gegenwärtigen Operationsrisikos in Frage gestellt werden. Beide Methoden verlangen eine vorausgehende Tumorresektion. Der zusätzliche größere operative Eingriff bei der Perfusion stellt für den Patienten in jedem Falle eine weitere Belastung dar. Ziel weiterer Untersuchungen sollte deshalb sein, ob eine isolierte gastrointestinale Perfusion unter Umgehung einer Laparotomie, durch Vorschieben von Kathetern in die Aa. coeliaca, mesenterica cranialis und mesenterica caudalis, möglich ist. Es muß dabei allerdings bedacht werden, daß nicht unerhebliche Mengen an FUDR über venöse Kollateralen und durch ungenügende Bindung in dem bereits durch Metastasen geschädigten Lebergewebe in den systemischen Kreislauf geraten könnten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Versuchsaufbau

In der vorliegenden Arbeit sollte die isolierte Perfusion des Gastrointestinaltraktes untersucht werden. Dabei wurden die Auswirkungen auf die perfundierten Organe (Makroskopie, Mikroskopie) betrachtet (Gruppe I). Außerdem sollte überprüft werden, ob eine regional beschränkte Zytostatikaaanwendung möglich ist, und welche Veränderungen dadurch in den perfundierten Geweben auftreten (Gruppe II).

Es wurden insgesamt 30 Läufer Schweine perfundiert, 16 Tiere in Gruppe I (ohne Zytostatikum) und 14 Tiere in Gruppe II (30 mg FUDR).

7 Tage p.p. schläferete man die überlebenden Tiere ein und entnahm Gewebeproben der perfundierten Organe. Bei Tieren, die vor dem 7. Tag p.p. starben oder eingeschläfert werden mußten, verfuhr man in gleicher Weise.

2. Ergebnisse

Grundsätzlich konnte die Durchführbarkeit einer isolierten gastrointestinalen Perfusion, mit auf den isolierten Kreislauf beschränkter Zytostatikaaanwendung, aufgezeigt werden.

Etwa ein Drittel der Tiere überlebten. Dabei wurden in Gruppe I A (ohne FUDR) keine histologisch auffälligen Organbefunde beobachtet, die auf eine perfusionsbedingte Schädigung schließen ließen.

In Gruppe II A (30mg FUDR) deuteten auffällige regenerative Zellaktivitäten in den perfundierten Organen auf nicht irreparable FUDR-bedingte Gewebeveränderungen hin. Diese Befunde wurden auch durch die hämatologischen und serologischen Untersuchungen bestätigt.

Knapp die Hälfte der Versuchstiere (Gruppe I B und Gruppe II B) starben innerhalb der ersten 48 Stunden p.p.. Während die Todesursache der Gruppe I B (ohne FUDR) vorwiegend in einer intraoperativen, temporären Unterversorgung der perfundierten Organe bzw. deren Folgen zu suchen ist, kommt hierfür bei Gruppe II B (30 mg FUDR) hauptsächlich die zellschädigende Wirkung von FUDR in Kombination mit hypoxischen Gewebesituationen zum Ausdruck.

Ungefähr ein Viertel der Tiere starb intra operationem bzw. mußte wegen irreparabler Organschädigung i.o. eingeschläfert werden. Die Gründe hierfür lagen in operationstechnischen Schwierigkeiten, vorwiegend bei der Gefäßkanülierung und -rekonstruktion.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die isolierte gastrointestinale Perfusion möglich ist. Im Rahmen dieser Arbeit traten zahlreiche neue Fragestellungen auf, die weiteren Untersuchungen bedürfen.

S U M M A R Y

ISOLATED GASTROINTESTINAL PERFUSION IN PIG - MACRO- AND MICROMORPHOLOGICAL STUDIES OF PERFUSED TISSUES.

1. Methods

A technique has been developed to achieve a selected perfusion of isolated gastrointestinal viscera. The effects on the perfused tissues have been examined for macroscopical and histological aspects (group I).

The practicability of isolated application of chemotherapeutic agents has been investigated and tissue alterations were observed which occurred in the perfused organs (group II).

30 Pigs (DLxPI, Ø 28,3 kg) were treated, 16 pigs in group I (without chemotherapeutic agent) and 14 pigs in group II (30mg FUDR).

The animals have been euthanized 7 days post perfusionem and tissue specimens taken of the perfused organs. The pigs who died previous to 7 days post perfusionem or had to be euthanized, were proceeded the same way.

2. Results

The feasibility of isolated gastrointestinal perfusion has been proved with an selected application of chemotherapeutic agent (30 mg FUDR) to the isolated circuit.

One third of the animals survived for the required time of 7 days post perfusionem. In group I A (without FUDR) no histopathological tissue situation was noticed which could be related on detrimental consequences of the perfusion.

In group II A (30 mg FUDR) increased mitotic activities of the perfused tissues occurred which indicated reparable tissue lesions depending on FUDR-effects. Those findings have been supported by hematological and serological analyses.

Half the animals (group I B and II B) died within 48 hours post perfusionem. The mortality in group I B (without FUDR) was mainly caused by intraoperatively insufficient supply of the perfused tissues respectively its consequences.

In group II B (30 mg FUDR) the damaging activity of FUDR was manifested in combination with hypoxic tissue conditions.

One fourth of the animals died intra operationem or had to be euthanized (group I c and group II C) because of irreparable tissue injuries. Surgical difficulties have been the main reasons, in particular the problem of drainage and reconstruction of vessels.

Within the scope of this study numerous inquiries arised in many respects which need further investigation.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AIGNER, K., WALTHER, H., TONN, J.C., KRAHL, M., WENZL, A., MERKER, G. und SCHWEMMLE, K.: Die isolierte Leberperfusion mit 5-Fluoruracil (5-FU) beim Menschen. Chirug. 53, 571-573 (1982)
2. AIGNER, K., WALTHER, H., TONN, J.C., WENZL, A., HECHTEL, R., MERKER, G. and SCHWEMMLE, K.: First Experimental and Clinical Results of Isolated Liver Perfusion with Cytotoxics in Metastases from Colorectal Primary. Rec. Res. Cancer Res. 86, 99-102 (1983)
3. ANSFIELD, F.J. and CURRERI, A.R.: Clinical Studies with 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine. Cancer Chemother. Rep. 6, 21-25 (1960)
4. ANSFIELD, F.J., KLOTZ, J. and NEALON, T.: A phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-Fluoruracil: A preliminary report. Cancer 39, 34- 38 (1977)
5. ARDENNE, M.von: Theoretische und experimentelle Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie. 2. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1970/71)
6. ARDENNE, M.von und CHAPLAIN, R.A.: In-Vivo-Versuche zur Krebsmetastasen-Mehrschritt-Prophylaxe durch starke Intensivierung des O₂-Stoffwechsels aller Gewebe. Naturwiss. 58, 221-227 (1971).
7. ARDENNE, M.von und ARDENNE, A.von: Berechnung des pH-Profiles im Interkapillarraum der Krebsgewebe für die Fälle mit und ohne Langzeit-Glukose-Infusion. Schlußfolgerungen für die Gestaltung der Therapie des Krebses. Res. Exp. Med. 171, 177-187 (1977)
8. ARDENNE, M.von, ARDENNE, TH.von und BÖHME, G.: Dekawellen-Rasterhyperthermie. Ein neues Diathermieverfahren mit homogenisierter Energiezufuhr und sehr hoher Tiefenwirkung im Körpergewebe. Physiotherapie 29, 225-243 (1977)
9. ARDENNE, M.von, LIPPMANN, H.G., REITNAUER, P.G. and JUSTUS, J.: Histological proof for selective step of microcirculation in tumor tissue at pH 6,1 and 41°C. Naturwissenschaften 66, 59-68 (1979)

10. ARDENNE, M. von: Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie. 2. Auflage Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1980)
11. ARDENNE, M. von: Krebs-Mehrschritt-Therapie, Stand der Forschung. Dtsch. Ärzteblatt 33, 1560-1566 (1981)
12. ARDENNE, M. von und REITNAUER, P.G.: Die manipulierte selektive Hemmung der Mikrozirkulation im Krebsgewebe. J.Cancer Res.Clin. Oncol. 103, 269-279 (1982)
13. AUSMAN, R.K.: Development of a technic for isolated perfusion of the liver. N.Y.State J.Med. 61, 3993-3998 (1961)
14. AUST, J.B. and AUSMAN, R.K.: The technic of liver perfusion. Cancer Chemother.Rep. 10, 23-30 (1960)
15. BALCH, C.M., MURAD, T.M., SOONG, S.J., CLOUD, G., SMITH, J.W. and URIST, M.M.: A multifactorial analysis of melanoma. Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann.Surg. 188, 732-742 (1978)
16. BALCH, C.M., URIST, M.M. and MCGREGOR, M.L.: Continuous regional Chemotherapie for metastatic colorectal cancer using a totally implantable infusion pump: a feasible study of 50 patients. Amer.J.Surg. 145, 285-290 (1983)
17. BALCH, C.M., URIST, M.M., SOONG, S.J. and MCGREGOR, M.L.: A prospective phase II clinical trial of continuous FUDR regional chemotherapy for colorectal metastases to the liver using a totally implantable drug infusion pump. Ann.Surg. 198, 567-573 (1983)
18. BALCH, C.M., SOONG, S.J. and MURAD, T.M.: A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (Stage III). J.Clin.Oncol. 1, 126-134 (1983)
19. BANKS, J.W.: Applied Veterinary Histology. William & Wilkins Baltimore, London (1981)
20. BARONE, R.M., BYFIELD, J.E., GOLDFARB, P.B.: Intra-arterial chemotherapy using an implantable infusion pump and liver irradiation for the treatment of hepatic metastases. Cancer 50, 850-852 (1982)

21. BENDER, E. und SCHRAMM, T.: Untersuchungen zur Thermosensibilität von Tumor- und Normalzellen in vitro. *Acta.Biol.Med.Germ.* 17, 527-543 (1966)
22. BENZMARK, S. and HAFSTROM, L.: The natural course for liver cancer. *Prog.Clin.Cancer* 7, 195-200 (1978)
23. BLOOM, W. and FAWCETT, D.: A Textbook of Histology. 9th. Edition. W.B.Saunders Company London, Toronto (1970)
24. BODDIE, A.W., BOOKER, L., MULLINS, J.D., BUCKLEY, C.J. and McBRIDE, C.M.: Hepatic Hyperthermia by Total Isolation and Regional Perfusion in Vivo. *J.Surg. Res.* 26, 447-457 (1979)
25. BRAUN, J., LINDNER, H., ERHARDT, W., KNESCHAUREK, P., SCHÜTZ, W. und HOFMAN, R.: Transrektaler Ultraschall bei der hochdosierten Afterloading-Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit Ir-192. Nordrhein-Westfälischer Urologenkongress. Kongressband (1984)
26. BREEDIS, C. and YOUNG, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am.J.Pathol.* 30, 969-972 (1953)
27. BRINDLEY, C.O.: Further comparative trial of thiophosphoro-amide and mechlorethamine in patients with melanoma and Hodgkin's disease. *J.Chronic.Dis.* 17, 19-25 (1964)
28. BRUCE, W.B., MEEKER, B.E. and VALERIOTE, F.A.: Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. *J.Natl.Cancer Inst.* 36, 233-239 (1966)
29. BRUNNER, K.W.: Die adjuvante Therapie bei kolorektalen Karzinomen. *Helv.Chir.Acta* 48, 879-887 (1982)
30. BRUNS, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. *Beitr.Klin.Chir.* 3, 443-446 (1887)
31. BULL, J.M., LEEDS, D. and SCHVETTE, W.: Whole body hyperthermia: a phase I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann.Intern.Med.* 90, 317-323 (1979)

32. BURCHENAL, J.H., HOLMBERG, E.A., FOX, J.J., HEMPHILL, S.C. and REPPERT, J.A.: The effects of 5-fluorodeoxycytidine and 5-fluorodeoxyuridine and related compounds on transplanted mouse leukemias. *Cancer Res.* 19, 494-500 (1959)
33. BURCK, H.C.: *Histologische Technik*. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969)
34. BURNETT, H.F., MABRY, C.D., WESTBROOK, K.C. and CAMPBELL, G.S.: Isolation Regional Perfusion: An Experimental Study. *Clin. For.: Tumors and Tumor Immunity*. 123-125 (1977)
35. CADY, B.: Hepatic arterial patency and complications after catheterization for infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 178, 156-163 (1973)
36. CARTER, R.D., KREMENTZ, E.T. and HILL, G.J.: DTIC (NSC 45388) and combination therapy for melanoma. *Cancer Treat. Rep.* 60, 601-609 (1976)
37. CAVALIERE, R., CIOCATTO, E.C., GIOVANELLA, B.C., HEIDELBERGER, C., JOHNSON, R.O., MARGOTTINI, M., MONDOVI, B., MORICA, G. and ROSSI-FANELLI, A.: Selective Heat Sensitivity of Cancer Cells. *Biochemical and Clinical Studies*. *Cancer* 20, 1351-1381 (1967)
38. CLOUSE, M.E., AHMED, R., RYAN, R.B., OBERFIELD, R.A. and McCASSREY, J.A.: Complications of longterm transbrachial hepatic arterial infusion chemotherapy. *Amer. J. Roentgenol.* 129, 799-805 (1977)
39. COHEN, M.H., CREAVEN, P.J. and FOSSIEK, J.R.: Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 61, 349-353 (1977).
40. COHEN, S.S., FLAKS, J.G., BARNER, I.D., LOEB, M.R. and LIECHTENSTEIN, J.: The mode of action of 5-fluoro-uracil and its derivatives. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 44, 1004-1012 (1958)
41. CREECH, O. Jr., KREMENTZ, E.T., RYAN, R.F. and WINBLAD, J.N.: Chemotherapy of cancer, regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann. Surg.* 148, 616-621 (1958)
42. CREECH, O. Jr., KREMENTZ, E.T., RYAN, R.F., REEMTSMA, K. and WINBLAD, J.N.: Experiences with isolation perfusion techniques in the treatment of cancer. *Ann. Surg.* 149, 627-632 (1959)

43. CRILE,G.Jr.: Heat as an adjunct to the treatment of cancer -experimental studies. Cleveland Clin. Quart. 28, 75-89 (1961)
44. CURRERI,A.R. and ANSFIELD,F.: Toxicity and preliminary clinical studies with 5-fluoro-2'-deoxyuridine (5-FUDR). Cancer Chemoth.Repts. 2, 8-11 (1959)
45. DAHME,E. und WEISS,E.: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 3.Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1983)
46. DELLMAN,H.D.: Veterinary Histology. Lea & Febiger, Philadelphia (1971)
47. DICKSON,J.A.: The effects of hyperthermia in animal tumor systems. Rec.Res.Cancer Res. 59, 43-50 (1977)
48. DUSCHINSKY,R., PLEVE,E., MALBICA,J. and HEIDELBERGER,C.: Synthesis of 5-fluoruracil nucleosides. Abstr.Am.Chem.Soc. Meeting, Sept. 8-13, 19-20 (1957)
49. DWIGHT,R.W., HIGGINS,G.A. and KEEHN,R.J.: Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum. Amer.J.Surg. 177, 512-522 (1969)
50. DWIGHT,R.W., HUMPHREY,E.W., HIGGINS,G.A. and KEEHN,R.J.: FUDR as an adjuvant to surgery in cancer of the large bowel. J.Surg.Oncol. 5, 243-245 (1973)
51. EINHORN,L.H., McBRIDE,C.M. and LUCE,J.K.: Intraarterial infusion therapy with 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC 45388) for malignant melanoma. Cancer 32, 749-755 (1973)
52. EL-DOMEIRI,A.A., HUVOS,A.G., GOLDSMITH,H.S. and FOOTE,F.W.: Primary malignant tumors of the liver. Cancer 27, 7 (1971)
53. EL-DOMEIRI,A.A.: A Method of Intermittent Occlusion and Chemotherapy Infusion of the Hepatic Artery. Surg.Gynecol.Obstet. 143, 107-109 (1976)
54. ENSMINGER,W., NIEDERHUBER,J., DAKKIL,S. and GYVES,J.: A totally implanted drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy. Cancer Treat.Repts. 65, 393-400 (1981)

55. ENSMINGER, W., NIEDERHUBER, J. and GYVES, J.: Effective control of liver metastases from colon cancer with an implanted system for hepatic arterial chemotherapy. Proc. ASCO 1, 94-97 (1982)
56. ERHARDT, W., HEBESTEDT, M., RECHL, H., RIEDL, V., BACHMEIER, J., BOLLWAHN, W., SCHEBITZ, H. und BLÜMEL, G.: Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16659, R 16660) i.v.. Tierärztl. Umschau 7, 463-468 (1983)
57. FAIRLEY, G.H.: Immunity to malignant disease in man. In: The Scientific Basis of Medicine. Ann. Revs. Gilliland, I. and Francis, J. (eds.). London: University of London, Athlone Press 17 (1971)
58. FORTNER, J.G., SHIN, M.G., KINNE, D.W., KIM, K., CASTRO, E.B., WATSON, R.C., HOWLAND, W.S. and BEATTIE, E.J.Jr.: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. Ann.Surg. 180, 644-650 (1974)
59. FORTH, W., HENSCHLER, D., und RUMMEL, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl., Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich (1977)
60. FREI, E., SPURR, C.L. and BRINDLEY, C.O.: Clinical studies of dichloromethotrexate (NSC 29630). Clin. Pharmacol. Ther. 6, 160-171 (1965)
61. FREI, E. and CANELLOS, G.P.: Dose: A Critical Factor in Cancer Chemotherapy. Amer. Journ. Med. 69, 585-594 (1980)
62. GARAS, J., POLITITS, A. and SAMARAS, V.: A reliable way for detecting the leakage of cytotoxic drugs during regional perfusion for the treatment of tumors. Pan. Med. 13, 213-217 (1971)
63. GARAS, J., BESBEAS, S., EVANGELOU, G., FASSOULAKI, A., DANOPOULOU, I., AGGERETAS, A., KOKKALIS, G., MARA-GONDAKIS, S. and GEORGARA, A.: A surgical technique decreasing the leakage of drugs during regional perfusion for far-advanced neoplasms. Pan. Med. 18, 18-21 (1976)
64. GEISEL, O.: Anleitung zur Sektion von Haussäugetieren und zur Anfertigung von Sektionsprotokollen. Inst.f.Tierpathologie d. Universität München (1976)

65. GIOVANELLA, B.C., STEHLIN, J.S. and MORGAN, A.C.: Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells. *Cancer Res.* 36, 3944-3949 (1976)
66. GOETZE, O.: Örtliche Überwärmung gesunder und kranker Gliedmassen. *Dtsch.Z.Chir.* 234, 577-582 (1932)
67. GOTTSCHALK, S.: Zur Behandlung des ulcerierenden inoperablen Cervixcarcinoms. *Zbl.Gynäk.* 79, 80-83 (1899)
68. GRAGE, T.B., HILL, G.J., CORNELL, G.N., FRELICK, R.W. and MOSS, S.E.: Adjuvant Chemotherapy in Large-Bowel Cancer: Demonstration of Effectiveness of Single Agent Chemotherapy in a Prospectively Controlled, Randomized Trial. *Rec.Res.Cancer Res.* 68, 220-230 (1979)
69. GRAU, H. und WALTER, P.: Grundriß der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haus-säugetiere. Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg (1967)
70. GREAVES, M. and JANOSSY, G.: Patterns of gene expression and cellular origins of human leukemias. *Biochem.Biophys.Acta* 516, 193-199 (1978)
71. GREEN, J.B. and TROWBRIDGE, A.A.: The use of carcinoembryonic antigen in the clinical management of colorectal cancer. *Surg.Clin.N.Amer.* 59, 831-835 (1979)
72. GROSSI, C.E., NEALON, T.F. and ROUSSELOT, L.M.: Adjuvant chemotherapy in resectable cancer of the colon and rectum. *Surg.Clin.N.Amer.* 52, 925-929 (1972)
73. GUNDERSON, L.L. and SOSIN, H.: Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following < curative surgery > for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer (Phila.)* 34, 1278-1281 (1974)
74. HAAM, F. and FROST, T.T.: Changes in the parenchymatous organs produced by artificial fever. *Proc. Soc.Exp.Biol.Med.* 42, 99-103 (1939)
75. HAHN, G.H.: Heat and drugs in vitro and in vivo. *Proc. of 3rd Int.Symp. on Cancer Therapy by Hyperthermia, Drugs and Radiation.* *J.Natl.Cancer Inst.* 33, 125-131 (1979)

76. HARBERS, E.: Nucleinsäuren. Biochemie und Funktionen. Band 1, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 245-245 (1975)
77. HEIDELBERGER, C., CHANDHURI, N.K., DANNEBERG, P., MOOREN, D., GRIESBACH, L., DUSCHINSKY, R., SCHNITZER, R., PLEVEN, E. and SCHREINER, J.: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 179, 663-666 (1957)
78. HEIDELBERGER, C., GRIESBACH, L., MONTAG, B.J., CRUZ, O., MOOREN, D., SCHNITZER, R.J. and GRUMBERG, E.: Studies on fluorinated pyrimidines II. Effect on transplanted tumors. *Cancer Res.* 18, 305-317 (1958)
79. HEIDELBERGER, C.: Fluorinated Pyrimidines. *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.* 4, 1-50 (1965)
80. HENDERSON, M.A. and PETTIGREW, R.T.: Induction of controlled hyperthermia in treatment of cancer. *Lancet* 1, 1275-1279 (1971)
81. HERLYN, M., STEPLEWSKI, Z., HERLYN, D. and KOPROWSKI, H.: Colorectal Carcinoma-Specific Antigen: Detection by Means of Monoclonal Antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 1438-1441 (1979)
82. HERMAN, T.S., ZUKOSKI, C.F., ANDERSON, R.M., HUTTER, J.J., BLITT, C.D., MALONE, J.M., LARSON, D.F., DEAN, J.C. and ROTH, H.B.: Whole-Body Hyperthermia and Chemotherapy for Treatment of Patients with Advanced, Refractory Malignancies. *Cancer Treat. Rep.* 66, 259-265 (1982)
83. HIGGINS, G.A., HUMPHREY, E.W. and JULER, G.L.: Adjuvant chemotherapy in the surgical treatment of large bowel cancer. *Cancer* 38, 1461-1464 (1976)
84. HIGGINS, G.M. and ANDERSON, R.S.: Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.* 12, 186-189 (1931)
85. HILLING, M.: Wirkung des Ganzkörperhyperthermie auf das VX2-Karzinom des Kaninchens. *Vet. med. Diss.* München (in Vorbereitung)
86. HOLL, E., Zänker, K.S., LANGE, J. and SIEWERT, J.R.: On Differential Affinities of two Anticancer Analogues to their Target. *Proc. Future Trends in Chemotherapy* (1984)

87. HORTON, J., OLSON, K.B., SULLIVAN, J., REILLY, C. and SHINDLER, B.: 5-Flourouracil and cancer: an improved regimen. *Ann. Intern. Med.* 73, 897-900 (1970)
88. JAFFE, B.M., DONEGAN, W.L. and WATSON, F.: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127, 1-11 (1968)
89. JAMES, A.G.: Cancer prognosis manual. 2nd ed. American Cancer Society, 53-61 (1978)
90. JOHNSON, H.J.: The action of short radio waves on tissues. III. A comparison of the thermal sensitivities of transplantable tumours in Vivo and in Vitro. *Amer. J. Cancer* 38, 533-538 (1940)
91. JONAK, H. und BECK, H.: Die hypertherme Zytostatika-perfusion - eine adjuvante Therapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Langenbecks Arch. Chir.* 355, 157-163 (1981)
92. JUBERT, A.: Characteristics of adenocarcinomas of the colorectum with low levels of preoperative plasma CEA. *Cancer (Philad.)* 42, 635-640 (1978)
93. KENNETH, R.H. and GILBERT, F.: Hybrid melanomas producing antibodies against a human neuroblastoma antigen present on fetal brain. *Science* 203, 1120-1123 (1979)
94. KENNETH, R.H., JONAK, Z.L. and BECHTOL, K.B.: Monoclonal Antibodies against Human Tumor-Associated Antigens. *Monoclonal Antibodies*, Plenum Press. New York, London 155-168 (1980)
95. KESTENS, P.J., FARRELLY, J.A. and McDERMOTT, W.V. Jr.: A technic of isolation and perfusion of the canine liver. *J. Surg. Res.* 2, 58-61 (1961)
96. KLOPP, C.T., BATEMAN, J., BERRY, N., ALFORD, C. and WINSHIP, T.: Fractionated regional cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 10, 229-235 (1950)
97. KREMENTZ, E.T. and SHAVER, J.O.: The Behaviour and Treatment of Soft Tissue Sarcoma. *Ann. Surg.* 157, 5-11 (1963)
98. KREMENTZ, E.T. and RYAN, R.F.: Chemotherapy of melanoma of extremities by perfusion: Fourteen years clinical experience. *Ann. Surg.* 175, 900-906 (1972)

99. KREMENTZ, E.T., CARTER, R.D., SUTHERLAND, C.M. and HUTTON, I.: Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion. *Ann.Surg.* 185, 555-564 (1977)
100. KUTTIG, H.: Allgemeine Richtlinien der Strahlentherapie. In: *Standardisierte Krebsbehandlung*. Hrsg. von G. Ott, H. Kuttig, P. Drings. Springer Berlin (1974)
101. LAHR, C., SOONG, S.J., CLOUD, G., SMITH, J.W., URIST, M.M. and BALCH, C.M.: A Multifactorial Analysis of Prognostic Factors in Patients with Liver Metastases from Colorectal Carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1, 720-726 (1983)
102. LANGE, J., ZÄNKER, K.S., SIEWERT, J.R., EISLER, K., KOLB, E., BLÜMEL, G. und REMY, W.: Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie bei konventionell inkurablen Malignompatienten. *Dtsch.Med. Wochz.* 108, 504-509 (1983)
103. LARKIN, J.M., EDWARD, W.S. and SMITH, D.E.: Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer* 40, 3155-3159 (1977)
104. LAWRENCE, W., TERZ, J.J., HORSLEY, S.: Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. *Ann.Surg.* 181, 616-619 (1975)
105. LEVY, R., DILLEY, J. and LAMPSON, L.A.: Human normal and leukemia cell surface antigens. Mouse monoclonal antibodies as probes. *Curr.Top.Microbiol. Immunol.* 81, 164-168 (1978)
106. LINDER, F.: Tumorhäufigkeit und Erkennungsmaßnahmen. *Verh.Dtsch.Krebs Ges.* 3, 261-266, Gustav Fischer Verlag New York (1982)
107. MAHNKE, P.F., KEITEL, R. und OTTO, U.: Morphologische Untersuchungen an Schweinelebern nach extrakorporaler Perfusion. *Exper.Chirurg.* 11, 95-102 (1978)
108. MARGHIT, G.M., GUTTERMAN, J.U., MALAHY, M.A., BURGESS, M.A., McBRIDE, C.M., JUBERT, A. and HERSH, E.M.: Adjuvant immunotherapy and chemotherapy in colorectal cancer (Dukes class C); prolongation of disease-free interval and survival. *Cancer (Philad)* 40, 2726-2730 (1977)
109. MOERTEL, C.G.: Alimentary tract cancer. In: *Cancer Medicine* (ed. by Holland and Frei) 1597-1626, Lea & Febiger. New York (1973)

110. MORI, S., CLARKSON, B., HASLE, E.T. and LAURENCE, W.: An Experimental Perfusion System Using the Rabbit VX2-Carcinoma. *Surg.Res.* 2, 208-202 (1962)
111. MORI, W., MASUDA, M. and MIYANAGA, T.: Hepatic artery ligation and tumor necrosis in the liver. *Surgery* 59, 359-364 (1966)
112. MOORE, G.E. and KOIKE, A.: Clinical experience with 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine. *Cancer Chemother.Rep.* 6, 26-28 (1960)
113. MULCARE, R. and FORTNER, S.G.: Isolation and perfusion of liver for cancer chemotherapy. *J.Surg.Res.* 15, 87-92 (1973)
114. NIELSEN, J., BALSEV, I. and JENSEN, H.: Carcinoma of the colon with liver metastases: Operative indications and prognosis. *Acta.Chir.Scand.* 137, 463-465 (1971)
115. OBERFIELD, R.A., MCCAFFREY, J.A., POLIO, J., CLOUSE, M.E. and HAMILTON, T.: Prolonged and continuous percutaneous intra-arterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary cancer. *Cancer (Philad.)* 44, 414-419 (1979)
116. O'CONNELL, M.J., RITTS, R.E.Jr., MOERTEL, C.G., O'FALLON, J.R., RUBIN, J., FRYTAK, S. and SCHUTT, A.: A controlled clinical and immunological evaluation of immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in patients with metastatic cancer. *Cancer Clin.Trials* 4, 439-449 (1981)
117. OH, J.H. and MACLEAN, L.D.: Prognostic use of pre-operative and immediate postoperative CEA determinations in colonic cancer. *Canad.J.Surg.* 20, 64-68 (1977)
118. OTT, G.: Allgemeine Richtlinien der Krebschirurgie. In: *Standardisierte Krebsbehandlung*, hrsg. von G.Ott, H.Kuttig, P.Drings. Springer Verlag, Berlin (1974)
119. OVERGAARD, K. and OVERGAARD, J.: Investigations on the possibility of thermic tumour therapy -I. Shortwave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma. *Europ.J.Cancer* 8, 65-70 (1972)
120. OVERGAARD, J.: Influence of extracellular pH on the viability and morphology of tumor cell growth. *Cancer Res.* 56, 1243-1247 (1976)

121. OVERGAARD, J.: Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo: a review and a hypothesis. *Cancer* 39, 2637-2640 (1977)
122. PALZER, R.J. and HEIDELBERGER, C.: Influence of drugs and synchrony on the hyperthermic killing of HeLa-cells. *Cancer Res.* 33, 422-427 (1973)
123. PALZER, R.J. and HEIDELBERGER, C.: Studies on the quantitative biology of hyperthermic killing of HeLa-cells. *Cancer Res.* 33, 415-417 (1973)
124. PERCY, J.F.: Heat in the treatment of the carcinomas of the uterus. *Surg.Gynec.Obstet.* 22, 77-81 (1916)
125. PETTIGREW, R.T., GALT, J.M. and LUDGATE, C.M.: Clinical effects of whole-body hyperthermia in advanced malignancies. *Br.J.Med.* 4, 469-682 (1974)
126. PINKEL, D., HERNANDEZ, K. and BORDELLA, L.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* 37, 247-256 (1971)
127. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: *Die Leber. Struktur und Funktion.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
128. QUAN, S.H.: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum. *N.Y.State Med.* 66, 2243-2246 (1966)
129. RAMMING, K.P., SPARKS, F.C., EILBER, F.R., HOLMES, E.C. and MORTON, D.L.: Hepatic artery ligation and 5-fluorouracil infusion for metastatic carcinoma and primary hepatoma. *Amer.J.Surg.* 132, 236-239 (1976)
130. REED, M.L., VAITHEVICINS, V.K., AL-SARRAF, M., VAUGHN, C.B., SINGHAKOWINTA, A., SEXON-FORTE, M., IZBICKI, R., BAKER, L. and STRAATSMA, G.W.: The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies. Ten-year results of 124 patients in a prospective protocol. *Cancer (Philad.)* 47, 402-406 (1981)
131. RICH, M.A., BOLATTI, J.L., KNOLL, J.E., CHEONG, I. and EIDINOFF, M.L.: Growth inhibition of a human tumor cell strain by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. Reversal studies. *Cancer Res.* 18, 730-735 (1958)

132. RIES, G. und KRIEDELSTEINER, P.: Möglichkeiten und Vorzüge des Afterloading-Verfahrens bei der Kontakttherapie gynäkologischer Tumoren. Bayer. Arztebl. 3, 146-151 (1983)
133. ROHDENBURG, G.L. and PRIME, F.: Effect of combined radiation and heat on neoplasms. Arch.Surg. (Chicago) 2, 110-121 (1921)
134. ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. 16.Aufl. R.Oldenbourg Verlag, München-Wien (1968)
135. ROSWIT, B., HIGGINS, G.A. and KEEHN, R.J.: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a national Veterans Administration study. Cancer (Philad.) 35, 1597-1608 (1975)
136. RUDDON, R.W.: Biological markers of neoplasia: Basic and applied aspects. Elsevier, North-Holland, New York (1978)
137. RYAN, C.J., RYAN, S., WOOD, C.B. and BLUMGART, C.H.: Technique for in vivo perfusion of chemotherapeutic agents into the rat liver. J.Surg.Res. 26, 142-149 (1979)
138. RYAN, R.F., WINBLAD, J.N., KREMENTZ, E.T. and CREECH, O.Jr.: Treatment of malignant neoplasms with chemotherapy agents utilizing a pump oxygenator: Techniques and early results. Bull.Tulane Med. Fac. 17, 133-138 (1958)
139. RYAN, R.F., KREMENTZ, E.T., CREECH, O.Jr., WINBLAD, J.N., CHAMBLEE, W. and CHEEK, H.: Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extracorporeal circuit. Surg.For. 8, 158-161 (1958)
140. SANDERSLEBEN, J.von, DÄMMRICH, K. und DAHME, E.: Pathologische Histologie der Haustiere. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart New York (1981)
141. SCHABEL, F.M.: Animal models as predictive systems. In: Cancer chemotherapy - fundamental concepts and recent advances. 19th Ann.Clin.Conf.on Cancer 1974 Univ.of Texas M.D.Anderson Hospital Chicago: Year Book Med.Pub. 323-355 (1975)
142. SCHAEFER, J. and SCHIFF, L.: Liver function tests in metastatic tumor of the liver: Study of 100 cases. Gastroenterology 49, 360-363 (1965)

143. SCHÜTZ, C.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - Hämatologische und serologische Untersuchungen. Vet.med.Diss., München (in Vorbereitung)
144. SEIFERT, W.: Über Häufigkeit und Prognose von Fernmetastasen bei Kolon- und Rektumkarzinomen. Arch. Geschwulstforsch. 49, 246-271 (1979)
145. SEIFERT, G., DENK, H., KLEIN, P.J., STEIN, H. und OTTO, H.F.: Die Anwendung der Immunzytochemie in der praktischen Diagnostik des Pathologen. Pathologie 5, 187-199 (1984)
146. SELAWY, O.S., CARLSON, J.C. and MOORE, G.E.: Tumore response to ionizing rays and elevated temperatures: A review and discussion. Amer.J.Roentgenol. 80, 33-38 (1958)
147. SHOPE, R.E.: Infectious papillomatosis of rabbits. J.Exper.Med. 58, 607-612 (1933)
148. SMITH, W.W., ALDERMAN, I.M. and GILLESPIE, R.E.: Increased survival in irradiated animals treated with bacterial endotoxins. Amer.J.Physiol. 191, 124-127 (1957)
149. STEARNS, M.W., DEDDISH, M.R., QUAN, S.H. and SCARNING, R.H.: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. Surg. Gynec.Obstet. 138, 584-589 (1975)
150. STEARNS, M.W.Jr.: Staging colonic and rectal cancer. Int.Adv.Surg.Oncol. 4, 189-208 (1981)
151. STEHLIN, J.S.Jr.: Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancer of the extremities. Surg. Gynec.Obstet. 129, 305-310 (1969)
152. STEHLIN, J.S.Jr., GIOVANELLA, B.C. and IPOLY, P.D.: Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. Surg.Gynec.Obstet. 140, 339-343 (1975)
153. STORM, F.K. and MORTON, D.L.: Treatment of metastatic diseases. In: Jordan, G.L. (ed.): Advances in Surgery, Chicago: Year Book Med. Pub. 13, 33-68 (1979)

154. STORM, F.K., SPARKS, F.C. and MORTON, D.L.: Treatment for melanoma of the lower extremity with intralesional injection of bacille Calmette-Guérin and hyperthermic perfusion. *Surg. Gynec. Obstet.* 149, 17-21 (1979)
155. STORM, F.K., ELLIOTT, R.S., HARRISON, W.H. and MORTON, D.L.: Hyperthermia therapy in cancer treatment: Potential and progress. In: Sarns, G. (ed.): *Practical Oncology for the Primary Care Physician*. Boston: Houghton-Mittlin Pub. 1, 42-52 (1980)
156. STORM, F.K., KAISER, L.R., GOODNIGHT, J.E., HARRISON, W.H., ELLIOTT, R.S., GOMES, A.S. and MORTON, D.L.: Thermotherapy for Melanoma Metastases in Liver. *Cancer* 49, 1243-1248 (1982)
157. STÜNZI, H. und WEISS, E.: *Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin*. 7. AUFL., Paul Parey Verlag, Berlin Hamburg (1982)
158. SUZUKI, K.: Application of heat to cancer chemotherapy. *Nagoya J. Med. Sci.* 30, 11-19 (1967)
159. SYED, N.A., PUTHAWALA, A.A., TUNSEY, L.A. and SHAMBERG, A.M.: Temporary Ir-192 Implantation in Management of Carcinoma of the Prostate. In: *Bradytherapy-Oncology*, Hilaris, B.S., BATATA, M.A. . Memorial-Sloan-Ketterin Cancer Center. New York 83-90 (1983)
160. SWINTON, N.W., LEGG, M.A. and LEWIS, F.G.: Metastases of the rectum and sigmoid flexure. *Dis. Colon Rectum* 7, 273-277 (1964)
161. TAYLOR, I.: Cytotoxic perfusion for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 65, 109-114 (1978)
162. TEMPLE, W.J. and KETCHAM, A.S.: Surgical management of isolated systemic metastases. *Semin. Oncol.* 7, 468-480 (1980)
163. THOMPSON, S.W.: *Selected Histochemical and Histo-pathological Methods*. C.C. Thomas Publisher Springfield, Illinois USA (1966)
164. VERMEL, E.M. and KUZNETSOVA, L.B.: Hyperthermia in the treatment of malignant diseases. *Probl. Oncol.* 16, 96-100 (1970)
165. VOLLMAR, H.: Über den Einfluß der Temperatur auf normales Gewebe und Tumorgewebe. *Krebsforsch.* 51, 71-99 (1941)

166. WARREN, S.L.: Preliminary study of the effect of artificial fever upon hopeless tumor cases. *Amer. J. Roentgenol.* 33, 75-81 (1935)
167. WEINHART, H.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein- operative Durchführung und Monitoring. Diss.med. München (In Vorbereitung)
168. WENZL, M.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - die technische Durchführung und Messungen des FUDR-Plasma-Spiegels im extrakorporalen Kreislauf. Diss.med. München (In Vorbereitung)
169. WHITELEY, H.W.Jr.: Advanced colon and rectum cancer. In: Stearns, M.W.Jr. ed. *Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus*. New York. John Wiley & Sons 101-113 (1980)
170. WOOD, C.B., KARRAN, S.J. and BLUMGART, L.H.: Metabolic changes following varying degrees of partial hepatectomy in the rat. *Brit. J. Surg.* 60, 613-620 (1973)
171. WOOD, C.B., GILLIS, C.R. and BLUMGART, L.H.: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Oncol.* 2, 285-288 (1976)
172. YESNER, R. and CONN, H.: Liver function test and needle biopsy in the diagnosis of metastatic cancer of the liver. *Ann. Intern. Med.* 59, 62-82 (1963)
173. YOUNG, C.W., ELLISON, R.R., SULLIVAN, R.D., LEVICH, S.N., KAUFMAN, R., MILLER, E., WOLDOW, I., ESCHER, G., LI, M.C., KARNOFSKY, D.A. and BURCHENAL, J.H.: The clinical evaluation of 5-fluoro-uracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in solid tumors in adults. A progress report. *Cancer Chemother. Rep.* 6, 17-20 (1969)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AFP	α - Fetoprotein
AP	Alkalische Phosphatase
BCG	Bacillus Calmette-Guerrin
Bil.	Bilirubin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	Carcino-Embryonal-Antigen
CHE	Cholinesterase
CT	Computertomogramm
DLxPI	Deutsche Landrasse x Pietrain
d.n.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
FUDR	Fluoruracildesoxyribose
5-FU	5-Fluoruracil
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	γ -Glumatyl-Transferase
HE	Hämalaun Eosin Färbung
HS	Hämalaun Sudan IV Färbung
IA-DfIC	Imidazolcarboxamid
i.o.	intra operationem
KGW	Körpergewicht
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Lnn.	Lymphonoduli
MPS	Monozytäres Phagozyten-System
o.b.B.	ohne besonderen Befund
o.g.	oben genannte
OP-Datum	Operationsdatum
P-Beginn	Perfusionsbeginn
PE	Probeexzision
p.o.	post operationem
p.p.	post perfusionem
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
TMP	Thyminmonophosphat
UMP	Uridinmonophosphat
UTP	Uridintriphosphat
v.a.	vor allem

LEBENS LAUF

- 1955 Geboren am 28. Februar 1955 in München als
erstes Kind von Edmund Wissler und seiner
Ehefrau Gabriele Wissler, geb. Grünwied
- 1961 Eintritt in die Volksschule in München
- 1965 Übertritt an das Thomas-Mann-Gymnasium in
München
- 1974 Abitur
- 1977 Beginn des Studiums der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München.
- 1983 Staatsexamen und Approbation als Tierärztin

Beginn der vorliegenden Dissertation im
Mai 1983.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Leiter des Instituts für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, möchte ich für die Überlassung des Themas und Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut danken.

Herrn Prof. Dr. med. vet. J. von Sandersleben möchte ich für die Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität und für seine wissenschaftliche Beratung danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gilt mein besonders herzlicher Dank für sein großes Engagement bei der Durchführung der Versuche und der Unterstützung bei der Abfassung des Manuskriptes.

Herrn Dr. med. J. Lange und Herrn Dr. med. M. Strässle sowie Michael Wenzl, Claudia Schütz und Helmut Weinhart möchte ich für die gute Zusammenarbeit während der Durchführung der Experimente danken.

Den Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danken, insbesondere Frau R. Zündorf, Frau H. Schüle und Frau Dr. med. vet. Geisdörfer für ihre freundliche Anleitung zur histologischen Technik.

Weiterhin danke ich der Firma Digital Equipment GmbH für die Bereitstellung des Textverarbeitungssystems sowie Frau M. Schramm und Herrn H. Enge für ihre freundliche Hilfe bei technischen Durchführung.

Außerdem möchte ich allen Freunden, die während der Erarbeitung der Dissertation für mein physisches und psychisches Wohlergehen sorgten (Johannes Cüppers, Barbara Fisch, Brendt Wucherer, Claudia Schütz, Helmut Weinhart, Peter Wyrwoll u.v.a.) ganz besonders herzlich danken.

